

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N° 00222

**VALEUR DU DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES G.
ET DE L'ALBUMINE DANS LE LIQUIDE CEPHALO RACHIDIEN
DE MALADES ATTEINTS D'AFFECTIONS NEUROLOGIQUES**

**Première Partie
CHEZ 132 MALADES ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Octobre 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard JACQUES

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées

né le 7 Septembre 1945

à VESOUL

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON

- MÉDECINE -

D. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1962 - 1963

VALEUR DU BOURG DES DÉMOCRATIES

ET DE L'ALBINOIS DANS LE SERVICE CIVIL DES DÉMOCRATIES

DE MALADES ATTEINTS D'ARTÉRIOSCLÉROSE

Thèse de

DEUXIÈME ANNÉE DE MÉDECINE EN PHARMACIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard de Lyon

et soutenue publiquement le 25 Octobre 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard JACQUES

Docteur Étien de l'École de Santé de Saint-Jacques

né le 7 Septembre 1941

https://archive.org/details/IA41552613_0030

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N°

**VALEUR DU DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES G.
ET DE L'ALBUMINE DANS LE LIQUIDE CEPHALO RACHIDIEN
DE MALADES ATTEINTS D'AFFECTIONS NEUROLOGIQUES**

**Première Partie
CHEZ 132 MALADES ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Octobre 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Gérard JACQUES

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées

né le 7 Septembre 1945

à VESOUL

U N I V E R S I T E C L A U D E B E R N A R D

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE
- Secrétaire Général : P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

- Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.
- Alexis-Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.
- Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT L.F.
- Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférence Agrégé).

Technique de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : Mr CARRAZ M. (Maître de Conférence Agrégé).

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Président : Professeur R. GUILLET.

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER.

Physique - Directeur : Professeur DUPAY.

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON.

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur FONTANGES.

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur : Professeur POUYET.

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur : Professeur GALLET,
Directeur ENSAM.

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

Mécanique - Directeur : Professeur MATHIEU.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE 1'U.E.R. ALEXIS CARREL

(COLLEGE A)

1er Cycle :

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie - M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis
M. NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie - M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques et Statistiques - M. SITE Jean, Maître de Conférences Agrégé
Physiologie - M. PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé,
Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie médicale - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé
Sciences Sociales et Economie médicale - M. le Professeur ROCHE Louis.

2ème Cycle :

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel
M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé.
Bactériologie - M. FLEURETTE Jean, Maître de Conférences Agrégé.
Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger
M. le Professeur GONIN André
M. le Professeur MARET Gilbert
Chirurgie digestive - M. le Professeur GOINARD Pierre
Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri
M. DESCOTES Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie infantile - M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé.
Chirurgie osseuse et orthopédique - M. le Professeur DE MOURGUES Georges
M. COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé.
Dermatologie - M. MOULIN Georges, Maître de Conférences Agrégé
Endocrinologie - M. le Professeur MORNEX René
Gastro-entérologie - M. BEL André, Maître de Conférences Agrégé
Génétique générale - M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé
Gynécologie - M. X.
Hémobiologie - M. MOREL Pierre, Maître de Conférences Agrégé
Hygiène - M. SEPETJIAN Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce.

Maladies du sang - M. le Professeur REVOL Louis
Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René
Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis
Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques,
Néphrologie - M. FRANCOIS Bernard, Maître de Conférences Agrégé
Neuro-chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis
Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel
M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé
Obstétrique - M. GARMIER René, Agrégé
Ophtalmologie - M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre
Parasitologie - M. X
Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René
Pharmacologie - M. X
Pneumo-Phtisiologie - M. TOURAINE Roger, Maître de Conférences Agrégé
Psychologie - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé
Radiologie - M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé
M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé
Rhumatologie - M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie chirurgicale - M. le Professeur FRANCILLON Jacques
M. VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Séméiologie médicale - M. VIALA Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Stomatologie - M. le Professeur FREIDEL Charles
Urgence-Réanimation - M. DELEUZE Raymond, Maître de Conférences Agrégé
Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé
Urologie - M. CIBERT Jacques, Maître de Conférences Agrégé.

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur M. DEVIC

Assesseurs: Messieurs les Professeurs

P.F. GIRARD

R. CREYSSEL

Monsieur le Professeur Agrégé: G. AIMARD

A MA FEMME

Avec toute mon affection et ma tendresse.

A MES PARENTS

Je suis heureux de pouvoir leur offrir aujourd'hui ce travail, témoignage de reconnaissance et de tendresse.

A MES BEAUX PARENTS

*Pour l'affection profondément sincère que
je leur porte.*

A MA FAMILLE

A tous l'hommage de mon affection et de
ma reconnaissance.

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. DEVIC

*En acceptant la présidence de notre thèse,
il nous fait un grand honneur.*

*Il nous a accueilli avec beaucoup de bien-
veillance dans son Service et nous a fait
profiter de son expérience clinique et de
sa grande compétence.*

*Nous le prions de bien vouloir trouver ici
l'expression de notre gratitude et l'hommage
de notre profond respect.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P.F. GIRARD

Nous n'avons pu profiter de son enseignement et le regrettons.

Nous lui sommes reconnaissant de la bienveillance qu'il a manifestée à notre égard.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger cette thèse; qu'il nous permette de lui exprimer ici notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur R. CREYSSEL

Il a bien voulu témoigner l'intérêt qu'il portait à notre travail en acceptant de nous juger.

Qu'il veuille bien accepter nos remerciements et trouver ici l'expression de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé G. AIMARD

Il a bien voulu nous confier ce travail, nous aidant dans sa réalisation en nous prodiguant ses meilleurs conseils.

Nous avons eu l'honneur d'être son élève et d'apprécier son enseignement vivant, l'étendue de ses connaissances et de sa culture.

Nous admirons son esprit clair et méthodique.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre très respectueux dévouement et notre meilleur souvenir.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.F. SAVET

*En témoignage de notre reconnaissance pour
ses précieux conseils et l'aide qu'il a
bien voulu nous donner tout au long de ce
travail.*

*Qu'il trouve ici la marque de notre recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. CHAZOT

*Depuis que nous avons entrepris ce travail
nous avons du souvent solliciter son aide
qu'il a bien voulu nous donner sans la
moindre restriction et avec beaucoup de
gentillesse.*

*Que cette thèse soit pour nous l'occasion
de le remercier très sincèrement.*

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL DE 2ème CLASSE MARTIN-SIBILLE

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Ophthalmologiste des hôpitaux

Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées

A MONSIEUR LE MEDECIN CHEF DE 1ère CLASSE GIRIER

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Directeur de l'hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes

A MONSIEUR LE DOCTEUR GERIN, qui nous a permis d'utiliser le matériel technique de son Laboratoire, sans lequel la réalisation de cette thèse aurait été impossible.

A MESSIEURS LES INGENIEURS du Service d'Informatique des Hospices Civils de LYON, qui ont traité notre travail sur fiches perforées.

A MESDAMES ET MESDEMOISELLES les Secrétaires de l'Hôpital Neurologique, et tout particulièrement Mademoiselle Edwige CROIZAT et Mademoiselle Dominique POULARD, dont la collaboration fut précieuse dans nos recherches.

A MONSIEUR LE DIRECTEUR DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE de BEYNOST, qui a bien voulu nous communiquer ses statistiques.

" Perdre" son temps au service des
autres, c'est le retrouver et lui
donner un maximum d'efficacité dont
Dieu seul peut apprécier l'importance.

S O M M A I R E

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.....	3
A - Dosage biochimique.....	3
B - Matériel clinique.....	5
C - Moyens de Calculs.....	7
CHAPITRE II : ETUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES.....	8
A - Résultats cliniques.....	8
1 - Répartition des malades selon le sexe.....	8
2 - Age de début de la maladie.....	9
3 - Groupe sanguin de ces sujets.....	10
4 - Périphlébites rétiniennes.....	12
B - Résultats biologiques.....	13
1 - Les Immunoglobulines G.....	13
2 - La Protéïnorachie.....	13
3 - L'Albuminorachie.....	17
4 - Rapport IgG/ Alb	19
5 - La cytologie du liquide céphalo-rachidien.....	21
CHAPITRE III : TENTATIVES DE CORRELATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES	
A - Les Immunoglobulines G.....	22
B - Le rapport IgG/ Alb	36
CHAPITRE IV : DISCUSSION DE CES RESULTATS	
A - Significations physiopathologiques de l'augmentation du rapport IgG/Alb	51
B - Corrélations clinico-biologiques.....	53
CONCLUSIONS.....	59
BIBLIOGRAPHIE	61

I N T R O D U C T I O N

Il existe peu de maladies du système nerveux qui aient suscité autant de recherches biochimiques que la Sclérose en Plaques.

Depuis la "Note sur la Sclérose en Plaques de la moëlle épinière" de VULPIAN en 1866 (171), les recherches biologiques avaient peu progressé. Ce n'est que plus de 30 ans après que les fonctions lombaires furent suivies d'études biochimiques.

Les méthodes évaluant la proteinorachie étaient grossières. Aussi aux méthodes volumétriques se substituèrent des mesures photométriques puis colorimétriques. D'autre part, les premières électrophorèses des protéines du liquide céphalo-rachidien montrèrent l'importance des globulines dans de nombreux états pathologiques.

C'est donc de l'étude des protéines du liquide céphalo-rachidien que vint peu à peu une notion importante tant pour le diagnostic que pour l'étude du processus physio-pathologique de la Sclérose en Plaques: la très grande fréquence d'une hypergammaglobulinorachie.

C'est en 1942 qu'ELVIN KABAT (84) signalait, dans une note très brève, qu'au cours de recherches électrophorétiques (électrophorèse libre, type TISELIUS) sur le liquide céphalo-rachidien, il avait constaté une hypergammaglobulinorachie, tant au cours de la syphilis que chez les malades atteints de Sclérose en Plaques. Cette publication semble être passée inaperçue à l'époque, et c'est seulement en 1950 que KABAT (83) revint sur ce sujet dans un mémoire plus détaillé. Dans cette étude, portant sur 100 cas de Sclérose en Plaques, il décrivait la méthode électrophorétique utilisée et fixait avec précision le pourcentage normal (10 %) des gamma-globulines dans le liquide céphalo-rachidien. 8/10 des malades avaient une hypergammaglobulinorachie.

Dans ce texte, il rappelait la non spécificité de cette hypergammaglobulinorachie, rencontrée habituellement au cours de processus infectieux comme la syphilis, mais il en soulignait la valeur diagnostique chez des malades ne présentant pas d'hyperglobulinémie.

La découverte de KABAT a été confirmée par des milliers de dosages effectués dans le monde entier durant ces vingt dernières années. Chaque Ecole a fait son bilan, avec en particulier, en France, CASTAIGNE et coll. (24) à l'hôpital de la Salpêtrière: 60 à 80 % des cas de Sclérose en Plaques comportent une hypergammaglobulinorachie.

Notre travail a été mené en commun avec Ch. DUFOUR (Thèse LYON, 1972, Faculté de Médecine). Il constitue une étude rétrospective des observations de 371 malades ayant fait l'objet d'un dosage de gammaglobulines et d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien, et porteurs d'affections neurologiques: 132 ayant une sclérose en plaques, et 239 ayant une autre affection neurologique. L'originalité de ce travail vient du fait que les mesures des concentrations des gammaglobulines et de l'albumine du liquide céphalo-rachidien ont été réalisées par la même méthode, à partir de liquide céphalo-rachidien non concentré, et que c'est à notre connaissance la première étude extensive de ce type.

A partir de ces résultats, des études statistiques ont été faites pour essayer, dans cette première partie, de préciser si l'on pouvait établir, au sein de la Sclérose en Plaques, des corrélations entre la modification de la concentration des Immunoglobulines G et du rapport de leur concentration à celle de l'albuminorachie, et un certain nombre de paramètres cliniques.

La deuxième partie, constituant la thèse de Doctorat en médecine de Ch. DUFOUR (LYON, 1972) essaye de préciser la valeur diagnostique de ces dosages.

I - MATERIEL ET METHODES

A - Dosage Biochimique

L'Electroimmunodiffusion (E.I.D.) a été décrite indépendamment, bien que de façon pratiquement simultanée, par LAURELL (95) et par MERRILL (114).

Le principe de cette technique repose sur une migration électrophorétique effectuée dans un gel de gélose ou d'agarose contenant des anticorps spécifiques des protéines. Au cours de cette migration, on voit se former dans le gel une ligne de précipitation en forme de pic aigu de hauteur proportionnelle à la concentration de la protéine étudiée (lorsqu'on emploie un sérum immunospécifique).

Appliquée avec succès au dosage de nombreuses protéines de sérum, ainsi qu'à des protéines du liquide céphalo-rachidien, notamment à l'albumine (SCHULLER - 145 et TAKASE - 152), la méthode a été considérée par divers auteurs comme peu valable dans sa forme originale en ce qui concerne le dosage des Immunoglobulines.

Il est cependant apparu que l'E.I.D., préconisée du reste initialement par MERRILL (114) pour l'évaluation des Immunoglobulines, pouvait, moyennant certaines précautions techniques, être appliquée aux immunoglobulines du liquide céphalo-rachidien (notamment aux Immunoglobulines G) et à l'albumine (CHAZOT, 33).

a) Matériel et technique utilisés

1. La solution tampon utilisée pour le remplissage des cuves électrophorétiques est un tampon "Tris" de pH 8,8 et de force ionique 0,05 qui a semblé donner des pics de précipitation plus nets que le tampon de pH 8,6 préconisé par SCHNECK (138), TAKASE (152) et LEWIS (97).

Tris-Hydroxyméthyl-amino-méthane	7,2 gr
Diéthylmalonylurée	1,84 gr
Diéthylmalonylurée sodique	10,3 gr
	pour 1000 ml

(un tampon de concentration double est préparé en outre pour servir à la préparation des gels de gélose).

2. Le gel employé est un gel de gélose (Agar purifié DIFLO NOBLE). On prépare initialement un gel à 6 %, qui, coupé en petits cubes,

est lavé plusieurs semaines dans de l'eau distillée additionnée d'un peu d'azide de sodium. On met dans un erlenmeyer une part de ce gel à 6 %, une part d'eau distillée, deux parts du tampon concentré précédemment défini.

On obtient ainsi une concentration finale en gélose de 1,5 % par chauffage au bain-marie. La solution bien homogène est ramenée à une température de $+45^{\circ}\text{C}$, pour permettre l'addition de l'antisérum spécifique, immédiatement avant la coulée sur une plaque de verre. On utilise de façon générale des plaques de 10 cm x 7,5 cm; 15 ml de solution de gélose sont nécessaire pour chaque plaque.

3. Les antisérums spécifiques des diverses immunoglobulines et de l'albumine qui ont été employés sont de provenance diverse:

- HYLAND - Los Angelès - CAL - Etats-Unis.
- BEHRINGWERKE A.G. - Marburg/Lahn - Allemagne Fédérale.
- CENTRE DEPARTEMENTAL DE TRANSFUSION - BOIS GUILLAUME - 76 - France.

Les solutions étalons d'immunoglobulines proviennent des firmes HYLAND et BEHRINGWERKE.

4. L'electrophorèse est conduite en chambre froide à 4°C avec une différence de potentiel de 30 volts/cm, pendant 3 heures.
5. Après migration, les plaques sont lavées pendant 24 heures dans le sérum physiologique, les bains étant renouvelés plusieurs fois. Elles sont ensuite séchées sous papier filtre, puis colorées dans une solution de bleu brillante de COOMASSIE à 0,01 % préparée selon URIEL (167).
6. La hauteur de chacun des pics de précipitation est mesurée, directement, ou mieux après agrandissement, par projection sur papier millimétré.

b) Remarques

1. La substitution de la gélose à l'agarose permet, semble-t-il, de pallier aux inconvénients sur lesquels a insisté HIRSCH-MARIE (70), aspects irréguliers ou losangiques des pics de précipitation, prolongement du pic du côté cathodique (la migration principale se faisant, en agarose, du côté anodique du point de départ).

Pour les immunoglobulines, en gel de gélose, en plaçant le point de départ de la migration à 1,5 cm du bord anodique de la plaque, on obtient un pic net, régulier et développé du seul côté cathodique du réservoir de départ. Pour l'albumine, en plaçant le point de départ de la migration à 1,5 cm du bord cathodique de la plaque, on obtient un pic net du seul côté anodique du réservoir de départ.

2. Le volume de l'échantillon à doser qui doit être déposé dans le puits de départ, contrairement à MERRILL (114) doit être strictement contrôlé, en utilisant une micropipette de précision, car la quantité d'antigène en jeu et non sa seule concentration détermine la hauteur du pic de précipitation.

Dans ces conditions, il est possible, pour une zone assez étroite de concentration du moins, d'obtenir une relation linéaire entre les hauteurs des pics de précipitation et les logarithmes des concentrations. Ceci est, bien entendu, valable pour une migration donnée: toute analyse doit obligatoirement comporter un minimum de 3 échantillons témoins de concentration connue.

3. Le rapport antigène-anticorps doit retenir l'attention. En effet, en présence d'une quantité insuffisante d'anticorps dans le gel, on ne voit plus se fermer à son sommet le pic de précipitation et toute détermination de hauteur de ce pic devient illusoire. Inversement, une concentration excessive d'anticorps dans le gel a pour conséquence une migration courte; les pics sont aigus et bien dessinés, mais leur hauteur insuffisante rend les mesures imprécises.

Il peut donc être nécessaire de pratiquer plusieurs migrations lorsque, pour les conditions habituellement employées pour le sérum normal, un échantillon donne de telles images.

Il est difficile, en raison des variations d'activité des anti-sérums, de préciser la concentration à utiliser. Une concentration de gel de 3 à 4 % en anti-sérum peut être considérée comme moyenne, à titre d'indication, mais elle doit être adaptée.

Les valeurs moyennes, chez des sujets considérés comme normaux par cette méthode, en ce qui concerne le liquide céphalo-rachidien, sont de :

3,5 mg/100 ml pour les Immunoglobulines G

20 mg/100 ml pour l'albumine.

Afin d'éviter des erreurs, un contrôle électrophorétique et souvent immunoélectrophorétique a toujours été réalisé.

B - Matériel clinique

Notre étude a porté sur 371 malades dont la gammaglobulinorachie a été dosée entre décembre 1969 et décembre 1971 par le laboratoire de biochimie du Professeur R. CREYSEL, Hôpital Ed. Herriot, LYON.

Les sujets atteints de sclérose en plaques sont ceux qui ont été hospitalisés pendant cette période dans les deux services médicaux de l'hôpital

Neurologique, la clinique neuropsychiatrique Pr P.F. GIRARD - Pr.B. SCHOTT et le service Pr M. DEVIC - Pr. Agr. G. AIMARD.

Les sujets atteints d'autres affections neurologiques ne sont que ceux hospitalisés pendant la même période dans le Service du Professeur M. DEVIC - Pr. Agr. G. AIMARD, le nombre des malades étant statistiquement suffisant pour permettre les comparaisons.

Les malades, selon la concentration des Immunoglobulines G (IgG) dans le liquide céphalo-rachidien (dont la valeur normale maximum est de 4mg/100ml se répartissent ainsi:

Sclérose en Plaques: 132 sujets dont:

105 malades avec une concentration d'IgG > 4 mg/100 ml

27 malades avec une concentration d'IgG < 4 mg/100 ml

Autres affections neurologiques: 226 sujets dont:

119 malades avec une concentration d'IgG > 4 mg/100 ml

107 malades avec une concentration d'IgG < 4 mg/100 ml.

Les malades atteints de névrite optique isolée, du fait de la particularité de ce diagnostic, et surtout du fait de la difficulté à les rattacher plutôt à un groupe qu'à l'autre, ont été étudiés à part. Nous avons 13 malades qui se répartissent ainsi:

8 malades avec une concentration d'IgG > 4 mg/100 ml

5 malades avec une concentration d'IgG < 4 mg/100 ml.

Tout au long de cette étude, les résultats ont été considérés sous différents aspects:

Pour les concentrations d'IgG qui sont supérieures à 4 mg/100 ml, nous avons les valeurs connues de façon quantitative, ce qui nous a permis d'en faire la moyenne dans différents cas et de calculer certains rapports qui nous ont paru intéressants.

Pour les concentrations d'IgG qui sont inférieures à 4 mg/100 ml, nous n'avons qu'une valeur qualitative et nous ne pouvons qu'en tirer des arguments statistiques par rapport aux autres malades.

Du fait de l'agression que représente la ponction lombaire pour le malade, tous nos malades n'ont eu, au cours de leur hospitalisation, qu'une seule fonction, et de ce fait un seul dosage des protéines du liquide céphalo-rachidien.

Dans toutes les affections autres que les hémorragies méningées, qui constituent un groupe particulier, nous avons éliminé les ponctions lombaires contenant du sang où, à l'évidence, le dosage des protéines perd alors toute sa valeur.

Dans chaque prélèvement, outre la concentration d'IgG, nous avons relevé l'albuminorachie dosée par la même méthode, la protéinorachie et le nombre de cellules dosés par le Laboratoire de Biochimie de l'hôpital Neurologique de LYON (Pr. QUINCY).

En fonction de ces éléments biologiques, chez les sujets atteints de sclérose en plaques, nous avons relevé les éléments cliniques suivants:

Age de début de la maladie - Age du malade au moment du dosage - Temps d'évolution de la maladie - Mode évolutif de la maladie - Nombre de poussées - Nombre de "Syndromes" - Traitement institué.

(Par nombre de Syndromes, nous entendons le nombre des grandes fonctions du système nerveux atteintes par la maladie: syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, syndrome sensitif... etc.)

Enfin, il est bien évident que tous ces éléments n'ont été retenus que jusqu'au moment du prélèvement, même si l'évolution ultérieure a apporté de nouveaux éléments diagnostiques.

Chez les sujets présentant une autre affection que la sclérose en plaques, nous ne pouvions retenir ces éléments cliniques. Nous nous sommes limités à comparer les résultats biologiques entre les différentes affections d'une part, et avec les résultats obtenus chez les malades atteints d'une sclérose en plaques d'autre part, afin d'essayer de préciser s'il existait des différences significatives entre ces différents groupes, qui permettent un apport diagnostique.

C - Moyens de calculs

Nous avons utilisé, pour faire les calculs, un ordinateur de taille réduite, le PDP 8 de l'Unité INSERM 94 (Dr GERIN).

Nous avons effectué:

- des calculs de pourcentage,
- des estimations de moyenne, variance et écart type,
- des tests de comparaison de moyenne (écart réduit),
- des tests de Chi. 2,
- des recherches de fonction discriminante.

D'autre part, le calcul des régressions existant entre 15 facteurs pris deux à deux a été effectué par le Centre d'Informatique des Hospices Civils de LYON (Directeur M. VEYRET).

On rappelle ici que pour 100 degrés de liberté, avec un risque d'erreur de 0,05, le seuil de signification du coefficient de corrélation est de 0,1946; c'est-à-dire que pour tout coefficient de corrélation trouvé inférieur en valeur absolue à 0,1946, on ne peut tirer de conclusions, au risque d'erreur de 5 %, si l'on a étudié 100 paramètres deux à deux.

II - ETUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

A - Résultats cliniques

1 - Répartition des malades selon le sexe

Au cours des années, et surtout des études, la répartition des malades selon le sexe a été différemment appréciée:

BUCURA (20) à VIENNE, de 1896 à 1905, notait 46 hommes et 262 femmes

DREYFUS (50), en 1921, sur 1151 cas, notait 42 % de femmes et 58 % d'hommes;

WECHSLER (175), en 1922, sur 1773 cas, notait 50 % de femme et 50 % d'hommes;

WALTHARD (174), à BERNE, de 1901 à 1923, sur 118 cas, notait 67 femmes et 51 hommes
dont, de 1901 à 1915, 28 femmes et 29 hommes.

BING (11), en Suisse en 1932, sur 891 cas notait 533 femmes et 358 hommes.

MARBURG (110), en 1936, notait 67 % de femmes.

DROBNES (51), en 1942, notait 48 hommes et 45 femmes.

WILKENS (178), en 1942, à FRIBOURG en Brisgau, de 1921 à 1930, notait 130 hommes, soit 43 %, et 170 femmes, soit 57 %.

PANELIUS (126), en Finlande, en 1969, notait que sur la population globale de ce pays, il y avait 27,7 hommes/100.000 habitants, et 41,5 femmes /100.000 habitants atteints de sclérose en plaques; les femmes semblant donc atteintes 1,5 fois plus souvent que les hommes.

DE MORSIER (118) notait entre 1930 et 1941 : 128 hommes et
213 femmes
et entre 1942 et 1968: 290 hommes et
720 femmes
soit au total de 1930 à 1968: 418 hommes et
933 femmes,
ce qui semblait montrer une nette augmentation
de l'atteinte des femmes et une diminution chez
les hommes.

Depuis de nombreuses années cette idée reste acquise, à savoir que la sclérose en plaques est surtout une maladie de la femme.

Dans cette étude, on ne retrouve pas cette notion, puisque, sur nos 132 malades, il y a 67 femmes, soit 50,7 %, et 65 hommes, soit 49,2 %, c'est-à-dire que pratiquement il y a autant d'hommes que de femmes.

Ainsi, on peut dire que dans la Région Lyonnaise, du mois de décembre 1969 au mois de décembre 1971, il y a eu autant de femmes que d'hommes qui, hospitalisés pour une sclérose en plaques, ont eu un dosage d'IgG dans le liquide céphalo-rachidien.

Sur ces 132 malades, 60 étaient hospitalisés pour la première fois et avaient vu leur maladie débiter peu de temps auparavant. Sur ces 62 malades, il y a 34 femmes, soit 56,6 %, et 26 hommes, soit 43,3 %; il y a donc eu pendant les 2 ans sur lesquels porte notre étude une légère prédominance de l'atteinte dans le sexe féminin.

En revanche, sur 52 malades dont la maladie évolue depuis 2 à 10 ans, nous avons 30 hommes, soit 57,6 %, et 22 femmes, soit 42,3 %; et sur 20 malades dont la maladie évolue depuis plus de 10 ans, nous avons 11 femmes, soit 55 %, et 9 hommes, soit 45 %.

Cependant, les différences ne sont pas très importantes et portent sur un trop petit nombre de malades pour être significatives.

2. Age de début de la maladie (Fig. 1).

La Sclérose en Plaques est classiquement une maladie atteignant le sujet jeune.

KURTZE (91) remarque que la maladie débute le plus souvent entre 15 et 45 ans, et tout particulièrement entre 20 et 40 ans, avec une moyenne d'âge de 27 ans.

HYLLESTED (73), en 1956, sur la population Danoise, ne trouve aucun cas avant 10 ans, 10 % des cas entre 10 et 20 ans, la maladie apparaissant à partir de 20 ans avec un plateau entre 20 et 40 ans (70 % des cas) et seulement 19 % des cas après 40 ans, avec une baisse rapide jusqu'à 60 ans et plus au-delà.

	Moins de 20 ans	De 20 à 50 ans	Plus de 50 ans
JELLIFFE 1904 (81)	16 %	65 %	18 %
BRANWELL 1917 (17-18)	14 %	83 %	2 %
MULLER 1949 (119)	22 %	77 %	< 1 %
BONDUELLE et ALBARANES 1961 (14-15)	10 %	85 %	5 %
IVERS et GOLSTEIN 1963 (80)	11 %	71 %	

Toutes ces études sont similaires, montrant une plus grande fréquence dans les 3e et 4e décades, les 2e et 5e décades semblant assez équivalentes, tandis que la 6e décade l'emporte un peu sur la première.

Dans notre étude, il semble que la maladie atteigne uniformément les sujets entre 15 et 45 ans, puisque plus de 92 % de nos malades ont commencé leur maladie entre ces âges, ce qui correspond aux études classiques, avec une moyenne pour l'âge de début de 32 ans; mais ce qui est plus important, c'est que nos malades se répartissent de façon très homogène dans les différentes tranches d'âge.

A noter cependant un pic de fréquence chez les hommes entre 25 et 30 ans et un pic chez les femmes entre 35 et 40 ans, bien que les moyennes de ces âges de début, de 31 ans pour les hommes et de 33 ans pour les femmes, soient sensiblement les mêmes.

3. Groupes sanguins des sujets atteints de Sclérose en Plaques

CENDROWSKI et Coll. (1963), (30) trouvent que la répartition des groupes sanguins A.B.O. et Rhésus dans un petit échantillon de 15 malades polonais, issus de 8 familles ayant une sclérose en plaques familiale, était la même que dans la population totale polonaise.

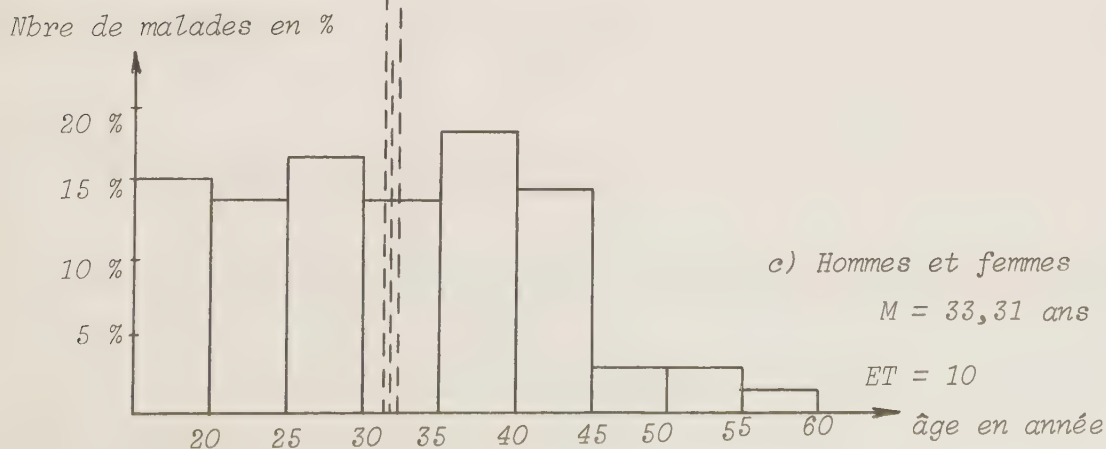
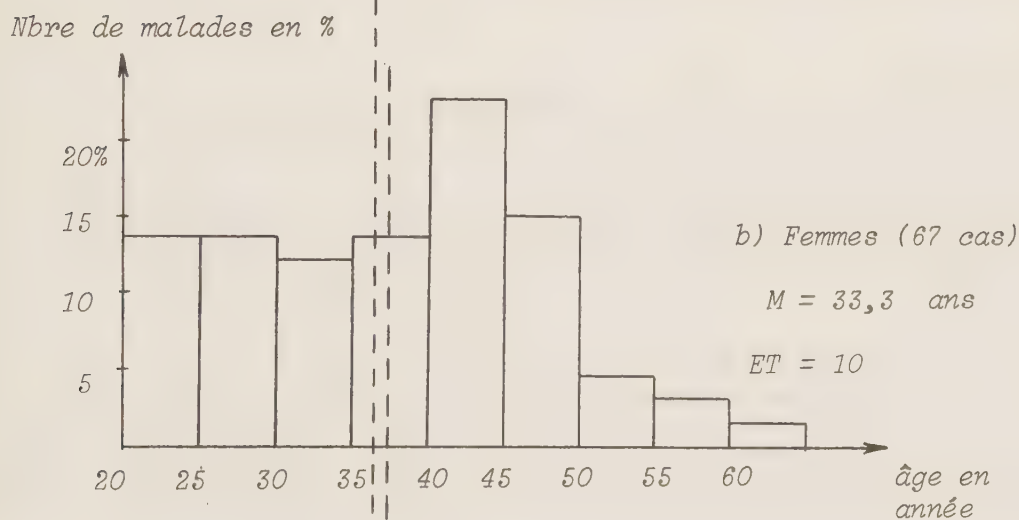
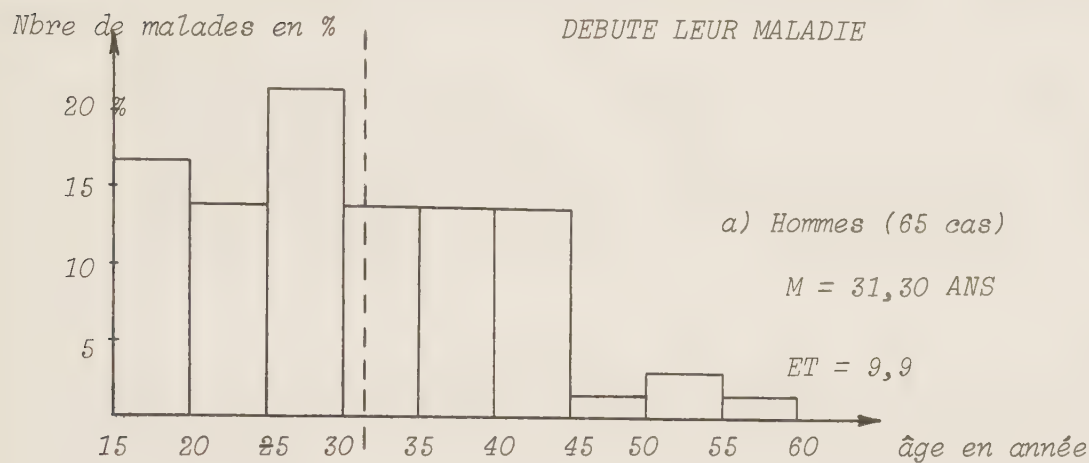
POSKANZER et Coll. (1965), (131) firent une étude étendue sur les groupes sanguins chez 23 malades et leurs parents dans 8 familles. Ils ne trouvèrent aucune corrélation entre les groupes sanguins des sujets ayant une sclérose en plaques, quand ils comparaient la distribution de ces groupes avec ceux de la population.

Mac ALPINE et Coll (1965) (106) comparèrent les groupes sanguins des sujets atteints de sclérose en plaques réunis au Middlesex Hospital and National Hospital, Queen Square, Londres, composés de 207 malades de six villes aux groupes des donneurs de sang du National Blood Transfusion Service.

La fréquence du groupe O chez leurs malades était de 7,4 % plus élevée que chez les témoins, la différence étant très significative ($p = 0,0035$).

Fig. 1

REPARTITION DE NOS 132 MALADES SELON L'AGE AUQUEL ILS ONT
DEBUTE LEUR MALADIE



BEEBE et Coll. (1967), (7) aux Etats-Unis, ne trouvent aucune différence entre des lots témoins et 389 sujets atteints de sclérose en plaques.

Sur nos 132 malades, seuls 62 avaient bénéficié d'un groupage sanguin. En comparant la répartition des groupes sanguins chez ces 62 sujets atteints de sclérose en plaques à la répartition des groupes sanguins des donneurs de sang bénévoles de la Région Lyonnaise (renseignements fournis par le Centre de transfusion sanguine de BEYNOST (Ain), on ne trouve aucune différence significative entre ces 2 groupes.

	Rh +	Rh -	A ₁	O	Autres groupes
Donneurs de sang	83 %	17 %	36 %	42 %	22 %
Malades atteints de S.E.P.	82 %	17 %	40 %	48 %	11 %

4. Périphlébites rétiniennes chez les malades atteints de sclérose en plaques.

RUCHER et Coll., en 1950 (134) trouvent 10 % des malades atteints de sclérose en plaques porteurs de périphlébites rétiniennes, tandis que 80 % des malades ayant des périphlébites rétiniennes étaient atteints de sclérose en plaques.

MOLLER et HAMMERBERG (1963), (116), sur 242 cas de sclérose en plaques, ont trouvé 20 % de malades porteurs de périphlébites rétiniennes.

HAARR (1953) - (65), sur 303 cas de sclérose en plaques, a trouvé 23 % de malades porteurs de périphlébites rétiniennes, et seulement 3 % chez 225 malades atteints d'une autre affection neurologique.

DODEN (1957), (49), sur 130 cas de sclérose en plaques, a trouvé 23 % de malades porteurs de périphlébites rétiniennes.

Sur nos 132 malades, 13 seulement, soit à peine 10 %, étaient porteurs de périphlébites rétiniennes.

On signalera cependant que le diagnostic de périphlébite est difficile, qu'il nécessite un examen du fond d'oeil orienté et une grande expérience.

B - Résultats biologiques

1. Les gammaglobulines G (IgG) (Fig. 2).

Du fait de l'application diagnostique immédiate, et du fait du chiffre normal de la concentration des IgG dans le liquide céphalo-rachidien (3,5 mg/100 ml), l'échelle du dosage était située au-dessus de 4 mg/100 ml. Lorsque la concentration en IgG était inférieure à 4 mg/100 ml, nous n'avons pas réalisé de dosage précis, les témoins utilisés dans la technique étant de 4, de 8 et de 16 mg/100 ml.

Sur nos 132 malades:

27 malades ont une concentration inférieure à 4 mg/100 ml, soit 20,4 %
105 malades ont une concentration supérieure à 4 mg/100 ml, soit 79,5 %

Nous ne pouvons comparer ces résultats à ceux trouvés par d'autres auteurs, car la concentration d'IgG est en général exprimée par rapport à la protéinorachie, ou exprimée en moyenne des valeurs trouvées (CASTAIGNE, 26).

Chez les sujets atteints de sclérose en plaques, on trouve une concentration d'IgG à une valeur supérieure à la concentration normale dans près de 80 % des cas. Cependant, les concentrations restent modérées, puisque 77 % de nos malades ont une concentration inférieure à 12 mg/100 ml et un seul de nos malades à une concentration supérieure à 32 mg/100 ml.

La valeur moyenne de cette concentration, pour les valeurs supérieures à 4 mg/100 ml n'est que de 11,41 mg/100 ml (écart type = 6,7 mg/100 ml).

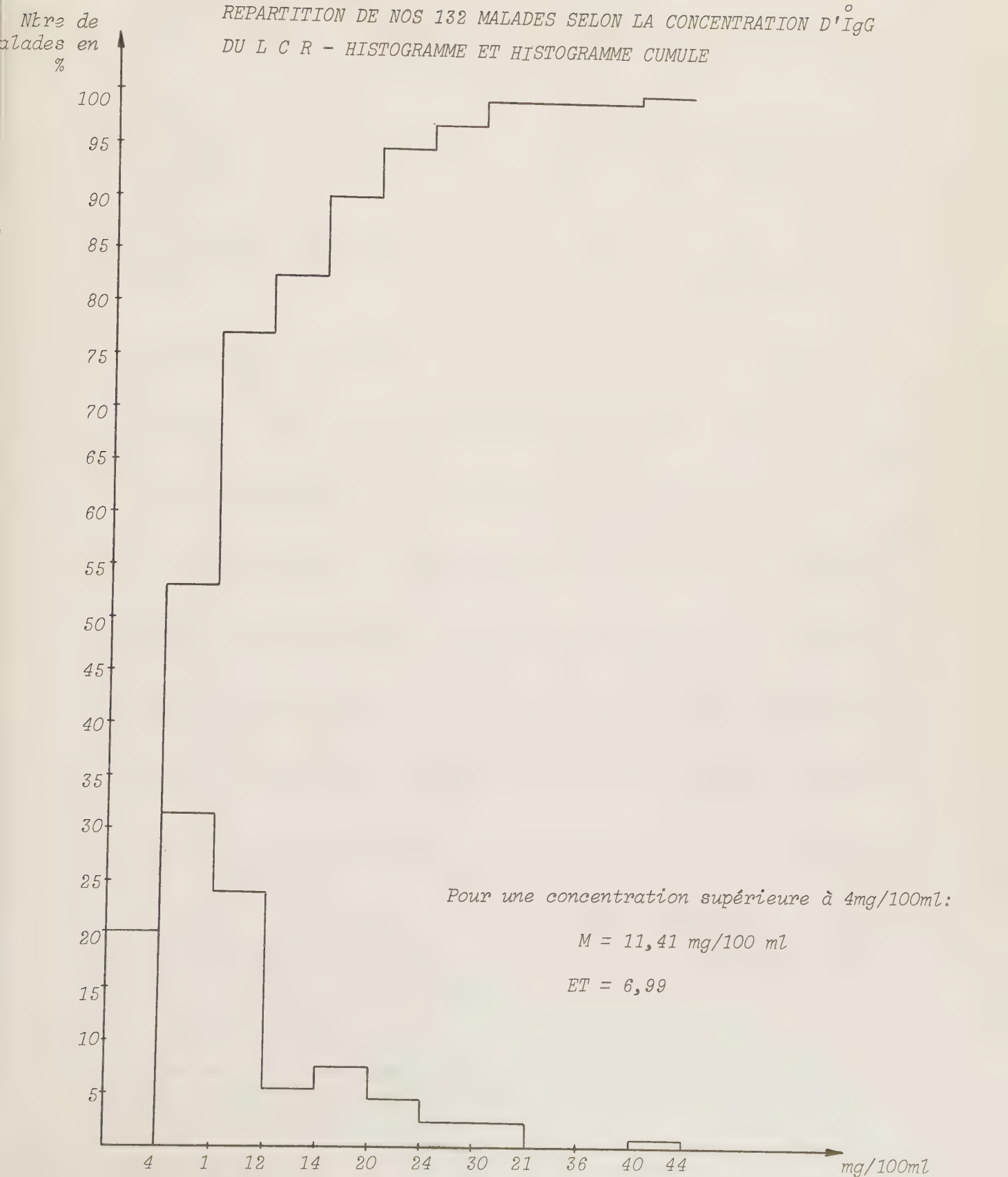
2. Protéinorachie des malades atteints de sclérose en plaques (Fig. 3).

TOURTELLOTTE (166) retient comme valeur moyenne normale de la protéinorachie 36,4 mg/100 ml entre 21 et 30 ans, chez 149 sujets, sans qu'il existe de différence entre les valeurs chez les hommes et chez les femmes. La valeur moyenne de cette concentration chez 255 malades atteints de sclérose en plaques étant de 48,5 mg/100 ml. Sur ces 255 malades, 77 % avaient une concentration inférieure à 55 mg/100 ml et 95 % avaient une concentration inférieure à 89 mg/100 ml.

LINK (100) sur 94 cas de sclérose en plaques trouve 66 % des sujets ayant une protéinorachie supérieure à 45 mg % et 41 % des sujets ont une concentration supérieure à 60 mg/100 ml.

KABAT (83), en 1950, sur 100 cas de sclérose en plaques, trouve 78 malades ayant une protéinorachie dans les limites des valeurs normales (inférieure ou égale à 55 mg/100 ml).

Fig. 2



CASTAIGNE et Coll. (24) considèrent comme normale toute protéinorachie comprise entre 34 et 46 mg/100 ml, avec une différence significative entre les hommes et les femmes, celles-ci ayant une moyenne de 38 mg/100 ml et celle des hommes avoisinant 40 mg/100 ml.

Au cours de la sclérose en plaques, la protéinorachie moyenne est de 56,9 mg/100 ml (sur 265 malades). Elle est nettement plus élevée chez les hommes (61,1 mg/100 ml) que chez les femmes (52,6 mg/100 ml), ceci établi sur un nombre de cas pratiquement identique (134 hommes et 131 femmes).

En retenant le chiffre de 50 mg/100 ml comme limite supérieure de la normale, cet auteur trouve 43 % de ces 265 malades ayant une valeur normale.

Soit à distinguer, chez nos 132 malades, 2 groupes selon leur concentration d'IgG :

Les malades ayant une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml ont une protéinorachie moyenne à 29,5 mg/100 ml.

Les malades ayant une concentration d'IgG supérieure à 4 mg/100 ml ont une protéinorachie moyenne à 40,3 mg/100 ml (écart type = 19,3 mg/100ml).

Il y a donc une protéinorachie moyenne plus élevée quand la concentration des IgG est plus élevée.

Si l'on ne tient pas compte de la concentration des IgG, la protéinorachie pour nos 132 malades est de 37,6 mg/100 ml.

Cependant, l'élévation de la protéinorachie reste modérée, puisque plus de 80 % de nos malades ont une concentration inférieure à 50 mg/100 ml.

Si l'on tient compte de l'influence du sexe de nos malades, et également de la concentration des IgG, on retrouve les données de CASTAIGNE (24). Ainsi:

La protéinorachie moyenne, chez les sujets à concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml est la suivante:

hommes = 32,53 mg/100 ml - femmes : 25,81 mg/100 ml

La protéinorachie moyenne chez les sujets à concentration d'IgG supérieure à 4 mg/100 ml est la suivante:

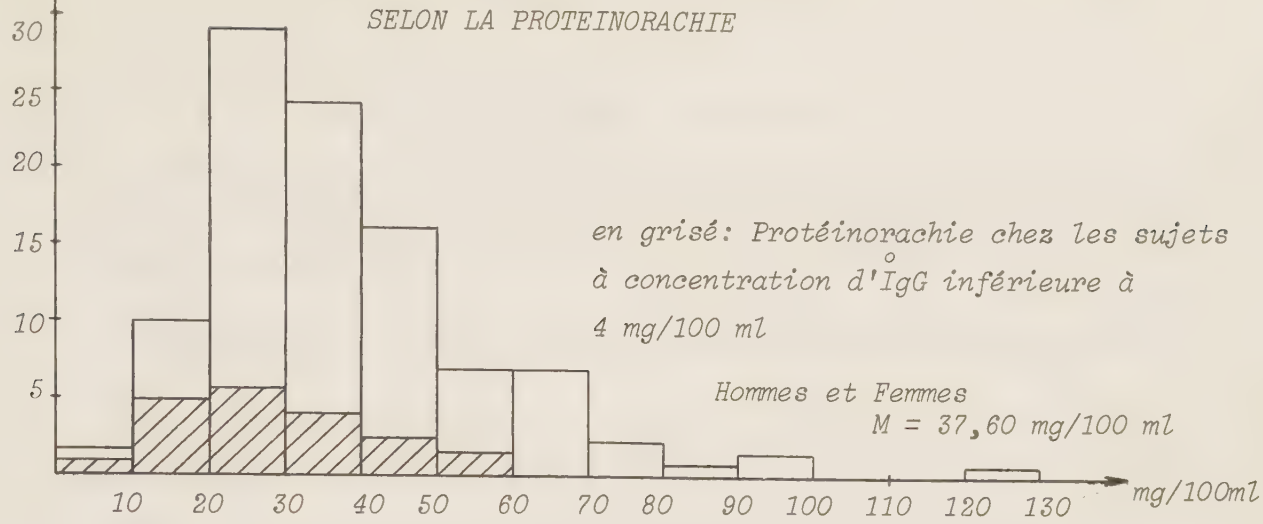
hommes = 42,95 mg/100 ml - femmes: 36,39 mg/100 ml.

Si l'on ne tient plus compte de la concentration d'IgG, la protéinorachie moyenne est la suivante:

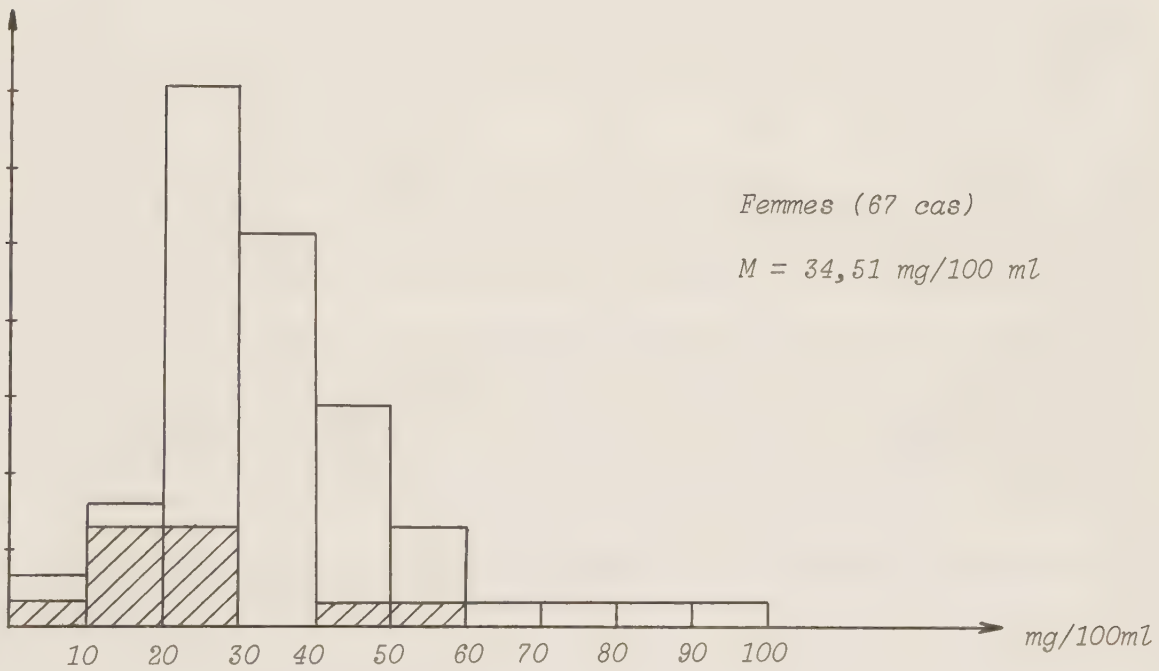
Nbre de
malades
en %

Fig. 3 -REPARTITION DE NOS 132 MALADES

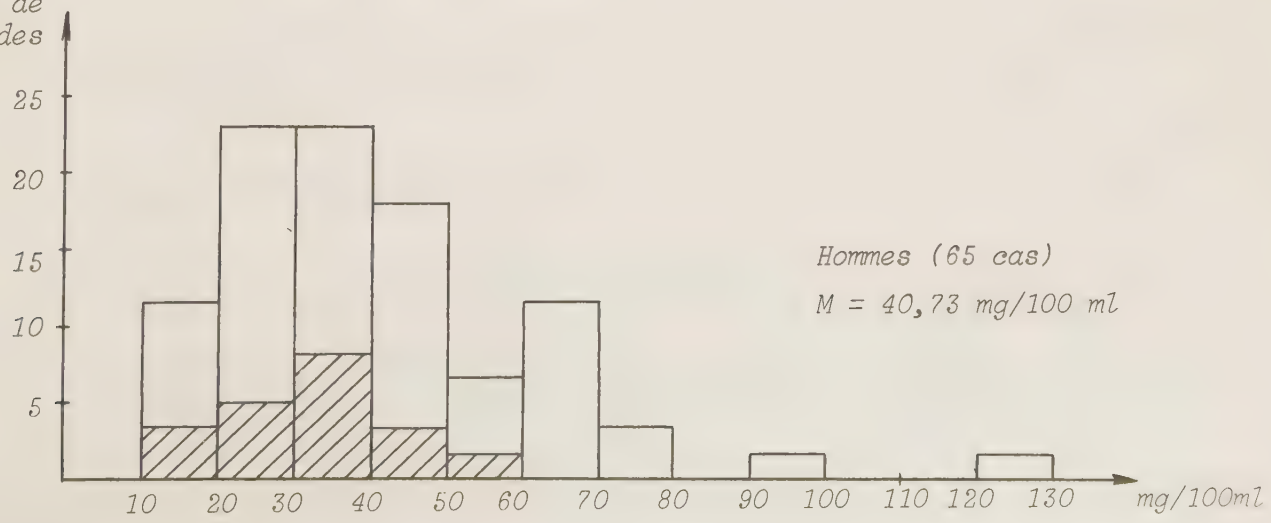
SELON LA PROTEINORACHIE



Nbre de
malades
en %



Nbre de
malades
en %



hommes: 40,73 mg/100 ml - femmes: 34,51 mg/100 ml.

Il semble donc bien que les hommes atteints de sclérose en plaques aient une moyenne de la protéinorachie supérieure à celle des femmes atteintes de la même maladie, bien que la différence ne soit pas très importante, puisqu'elle est entre 6 et 7 mg/100 ml.

3. Albuminorachie chez les malades atteints de sclérose en plaques
(Fig. 4).

KABAT (82), en 1948, considère comme valeur moyenne normale de l'albuminorachie le chiffre de 18,5 mg/100 ml.

KABAT (83), en 1950, sur 100 cas de sclérose en plaques, trouve un seul des 78 malades ayant une protéinorachie normale, ayant une albuminorachie élevée, tandis qu'il trouve 19 des 22 malades avec une protéinorachie élevée ayant une albuminorachie élevée (les 3 malades de ce second groupe, qui n'avaient pas d'albuminorachie élevée, avaient une protéinorachie inférieure à 65 mg/100 ml).

TOURTELOTTE (166), chez 67 sujets témoins supposés non malades, âgés de 21 à 30 ans, considère comme valeur moyenne normale de l'albuminorachie le chiffre de 20 mg/100 ml. La protéinorachie moyenne chez 67 malades atteints de sclérose en plaques était de 25,2 mg/100 ml.

Sur ces 67 malades, aucun des 54 sujets ayant une protéinorachie normale, inférieure à 55 mg/100 ml, n'avait une élévation de l'albuminorachie. En revanche, 88 % des malades ayant une protéinorachie élevée avaient une albuminorachie élevée (les 12 % de malades n'ayant pas d'albuminorachie élevée dans ce groupe, avaient une protéinorachie inférieure à 60 mg/100 ml).

Soit à distinguer chez nos 132 malades, les 2 groupes de malades selon leur concentration d'IgG :

Les malades ayant une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml ont une albuminorachie moyenne à 18,83 mg/100 ml.

Les malades ayant une concentration d'IgG supérieure à 4 mg/100 ml ont une albuminorachie moyenne à 24,20 mg/100 ml (écart type = 14,2 mg/100 ml).

Il y a donc une albuminorachie moyenne plus élevée quand la concentration d'IgG est plus élevée.

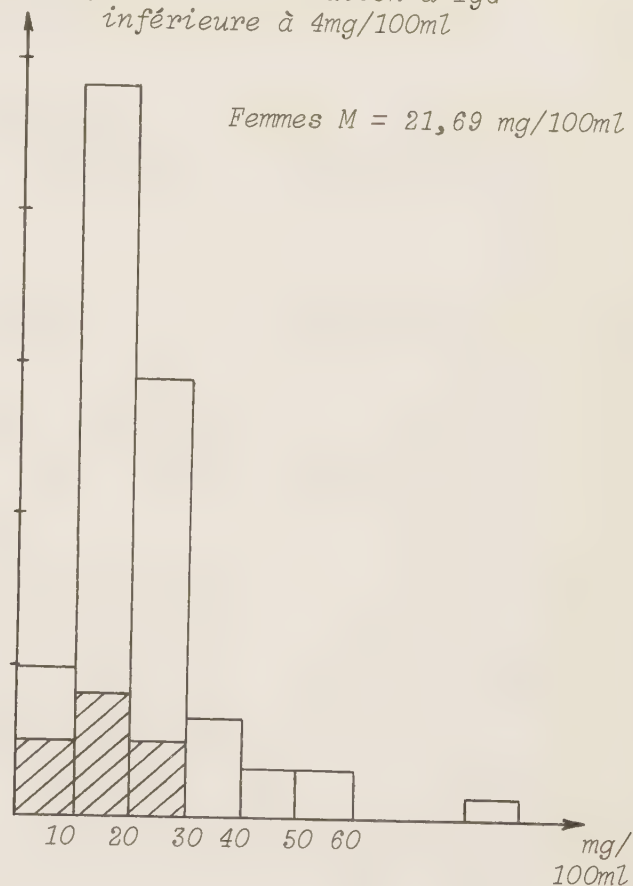
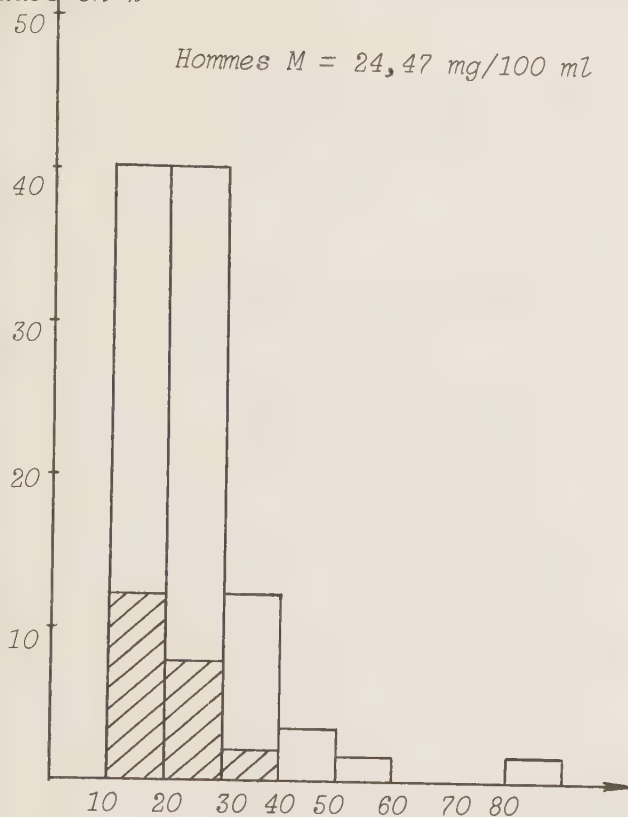
Si l'on ne tient pas compte de la concentration des IgG, l'albuminorachie moyenne, pour nos 132 malades, est de 23,10 mg/100 ml.

Cependant, l'élévation de l'albuminorachie reste modérée, puisque presque 50 % ont une albuminorachie inférieure à 20 mg/100 ml, et plus

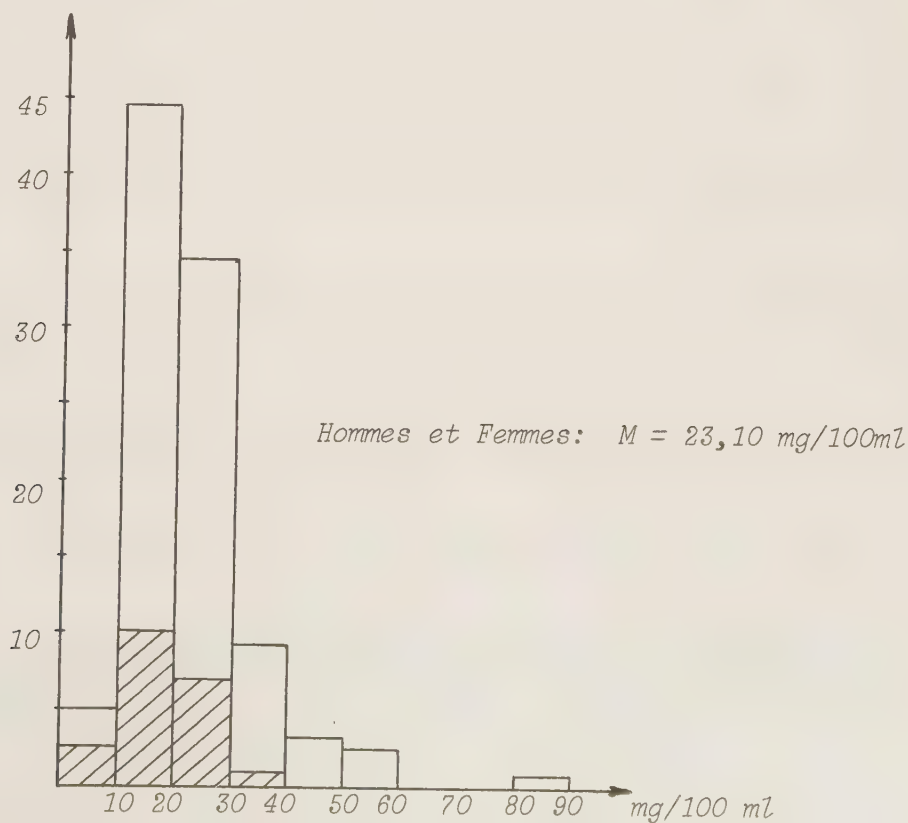
Fig. 4 - REPARTITION DE NOS 132 MALADES SELON L'ALBUMINORACHIE

en grisé: Albuminorachie chez les sujets à concentration d'IgG⁰ inférieure à 4mg/100ml

Nbre de
malades en %



Nbre de
malades
en %



de 84 % de nos malades ont une albuminorachie inférieure à 30 mg/100 ml.

Si on tient compte de l'influence du sexe de nos malades, et également de la concentration des IgG, on retrouve les mêmes données que pour la protéinorachie.

Ainsi:

L'albuminorachie moyenne chez les sujets à concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml est la suivante:

hommes: 20,38 mg/100 ml - femmes: 15 mg/100 ml.

L'albuminorachie moyenne chez les sujets à concentration d'IgG supérieure à 4 mg/100 ml est la suivante:

hommes: 24,79 mg/100 ml - femmes: 23,33 mg/100 ml.

Si on ne tient plus compte de la concentration des IgG, l'albuminorachie moyenne est la suivante:

hommes: 24,47 mg/100 ml - femmes: 21,69 mg/100 ml.

Il semble donc que, comme pour la protéinorachie, les hommes atteints de sclérose en plaques aient une moyenne de l'albuminorachie supérieure à celle des femmes, et la différence est surtout importante pour les malades ayant une concentration d'IgG normale.

4. Rapport de la concentration des IgG à l'albuminorachie (Fig. 5).

TOURTELOTTE (166), chez les 67 sujets témoins, considère comme chiffre normal moyen de ce rapport la valeur de 17,5 % (Alb : 20 mg/100 ml, IgG: 3,5 mg/100 ml).

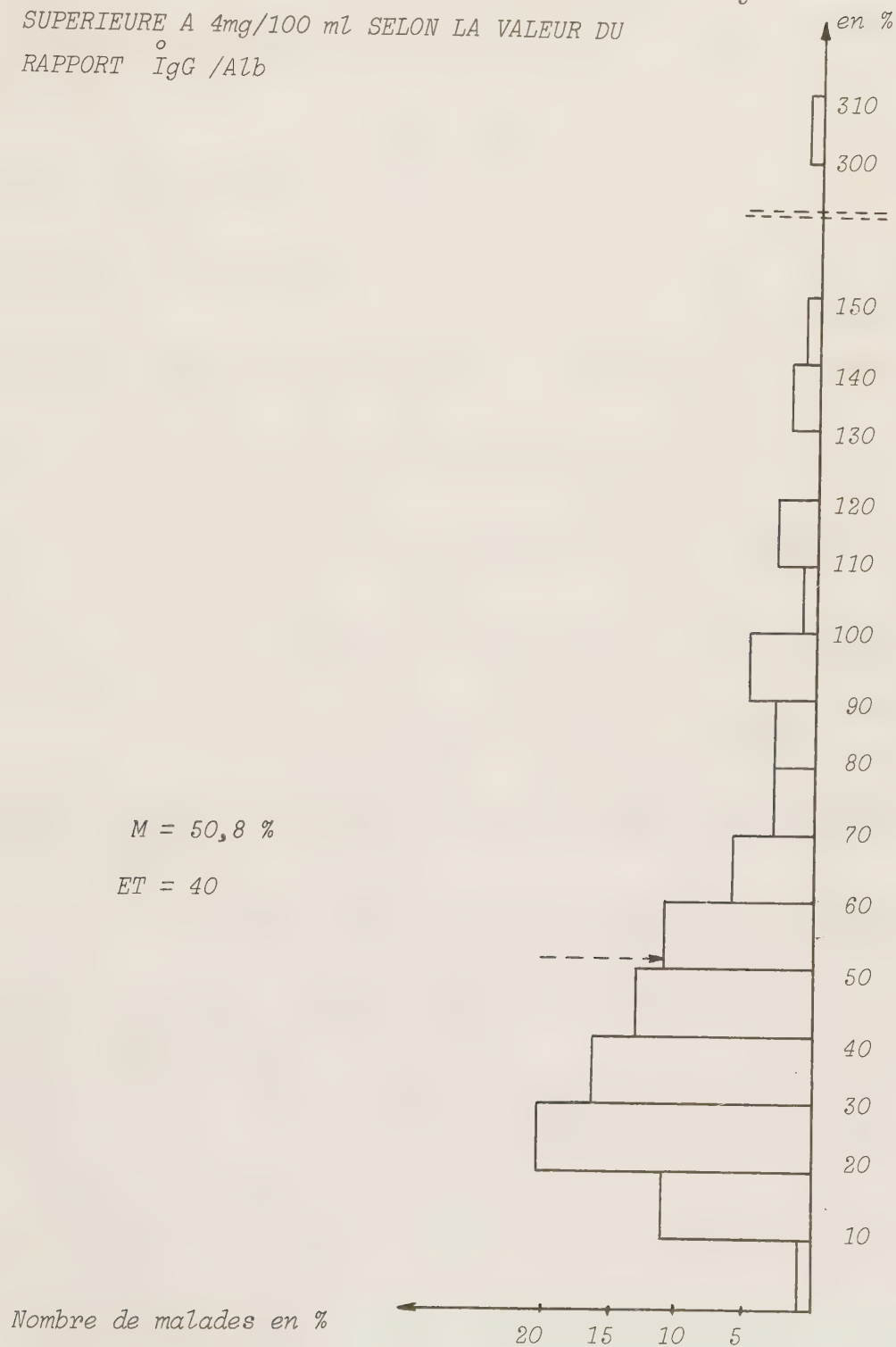
Chez les 67 malades atteints de sclérose en plaques, cet auteur trouve comme chiffre moyen la valeur de 42,8 %, 73 % des sujets ayant un rapport supérieur au chiffre normal.

Pour calculer ce rapport, nous n'avons tenu compte que des sujets ayant une concentration d'IgG supérieure à 4 mg/100 ml, puisque seules ces valeurs sont quantifiées.

La moyenne de ce rapport, chez nos 105 sujets, est de 50,8 % (écart type: 40 %).

12 % seulement de nos malades ont un rapport inférieur à 20 %, c'est-à-dire que 88 % des malades atteints de sclérose en plaques ont un rapport anormalement élevé.

Fig. 5 - REPARTITION DE NOS 105 MALADES A CONCENTRATION D'IgG
SUPERIEURE A 4mg/100 ml SELON LA VALEUR DU
RAPPORT $\frac{\text{IgG}}{\text{Alb}}$



5. Cytologie du liquide céphalo-rachidien chez les malades atteints de sclérose en plaques (Fig. 6).

5 éléments/mm³ de liquide céphalo-rachidien est considéré par la plupart des auteurs comme limite supérieure de la normale.

MOORE (1920), (117) : sur 28 cas de sclérose en plaques, 16 ont une cytologie normale.

AYER et FORSTER (1922), (3) : sur 38 cas de sclérose en plaques, 13 ont une cytologie normale.

FREEDMAN et MERITT (1950), (56) : sur 2665 cas de sclérose en plaques, 65 % des malades ont une cytologie normale.

VON STORCH (1950), (172) : sur 133 cas de sclérose en plaques, 80 % des malades ont une cytologie normale.

YAHR (1954), (182) : sur 244 cas de sclérose en plaques, 70 % des malades ont une cytologie normale.

Mac ALPINE (1955), (105) : sur 513 cas de sclérose en plaques, 75 % des malades ont une cytologie normale.

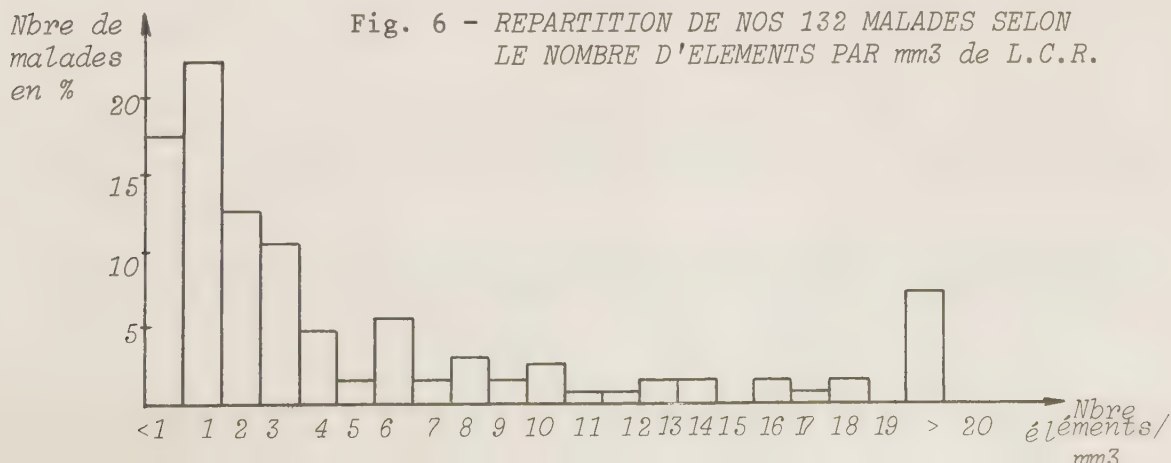
WIECZORECK et GREGER (1965), (177) : sur 404 cas de sclérose en plaques, 61 % des malades ont une cytologie normale.

CASTAIGNE (1967), (24) : sur 254 cas de sclérose en plaques, 62,6 % des malades ont une cytologie normale.

Au total, sur 4.200 cas étudiés dans la littérature en 1970, 67 % des malades atteints de sclérose en plaques ont moins de 5 éléments/mm³ de liquide céphalo-rachidien.

LINK (1971), (100) : sur 64 cas de sclérose en plaques, ne notait que 50 % de malades ayant moins de 5 éléments/mm³.

Sur nos 132 malades, 70 % ont moins de 5 éléments/mm³ de liquide céphalo-rachidien, ce qui correspond donc bien aux chiffres trouvés par les autres auteurs.



III - TENTATIVES DE CORRELATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES

A - Les ImmunoglobulinesG. (IgG)

Nous rappelons que le chiffre moyen de la concentration des IgG dans le liquide céphalo-rachidien de sujets normaux est de 3,5 mg/100 ml.

1. Par rapport au sexe des malades (fig. 7)

- . 23 % des hommes ont une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml et 57 % des malades masculins se répartissent à peu près également entre des concentrations variant entre 4 et 12 mg/100 ml; au total, plus de 80 % de nos malades masculins ont une concentration d'IgG dans le liquide céphalo-rachidien inférieure à 12 mg/ 100 ml. La concentration moyenne pour les valeurs supérieures à 4 mg/100 ml est de 10,8 mg/100 ml (écart type = 6,04 mg/100 ml).
- . 18 % des femmes ont une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml et 55 % des malades féminin ont une concentration d'IgG comprise entre 4 et 12 mg/100 ml, avec une nette prédominance entre 4 et 8 mg/100ml.

Au total, 73 % de nos malades féminins ont une concentration d'IgG dans le liquide céphalorachidien inférieure à 12 mg/100 ml. La concentration moyenne pour les valeurs supérieures à 04 mg/100ml est de:

11,40 mg/100 ml (écart type : 6,64 mg/100 ml).

- . En conclusion, on ne peut trouver de différences significatives entre la concentration des IgG dans le liquide céphalorachidien de malades atteints de sclérose en plaques quel que soit le sexe auquel ils appartiennent.

C'est ce que confirme le coefficient de corrélation qui n'est que de 0,087.

2. Par rapport à l'âge du malade au début de sa maladie (fig. 8)

Le début précoce ou tardif de la maladie dans la vie influence-t-il la concentration des IgG dans le liquide céphalo-rachidien?

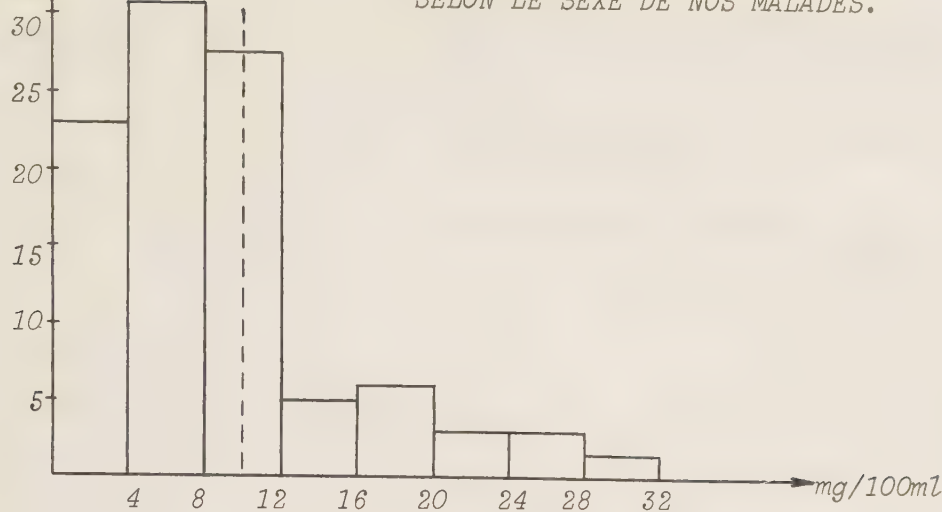
- . Il semble en fait que quelles que soient les tranches d'âge, la répartition de la concentration des IgG dans chaque tranche est sensiblement identique avec une moyenne voisine et non significativement différente.

Seule la tranche d'âge de 16 à 20 ans a une moyenne un peu plus élevée, mais c'est la tranche d'âge où la dispersion des malades est la

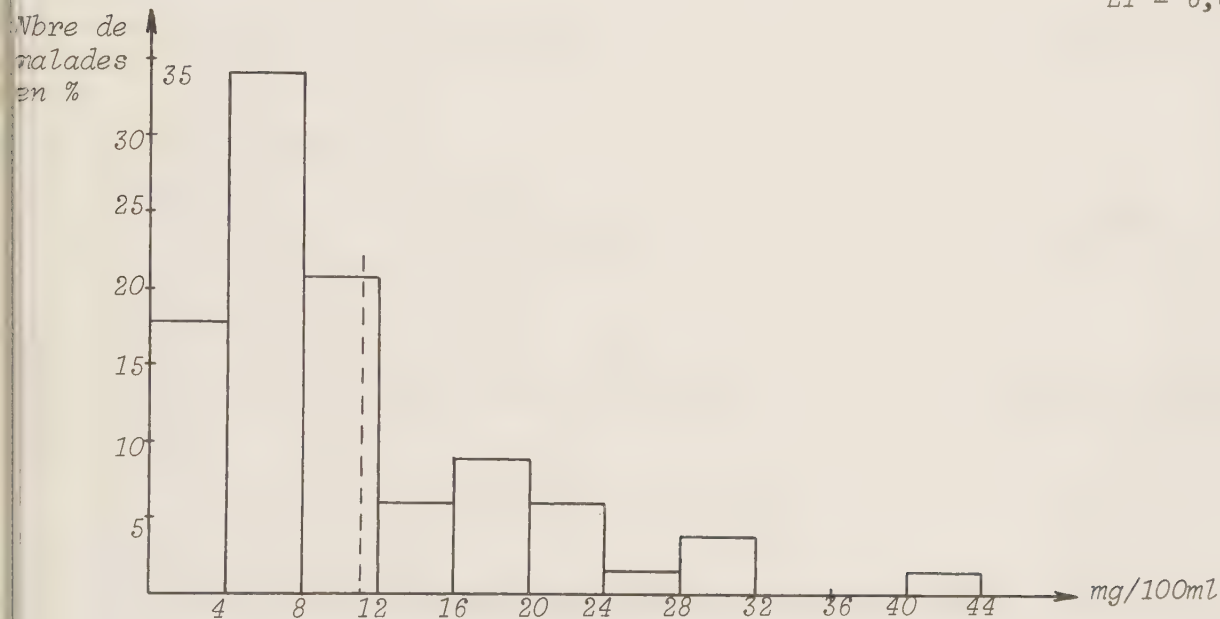
Vbre de
malades
en %

Fig. 7 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES IgG
SELON LE SEXE DE NOS MALADES.

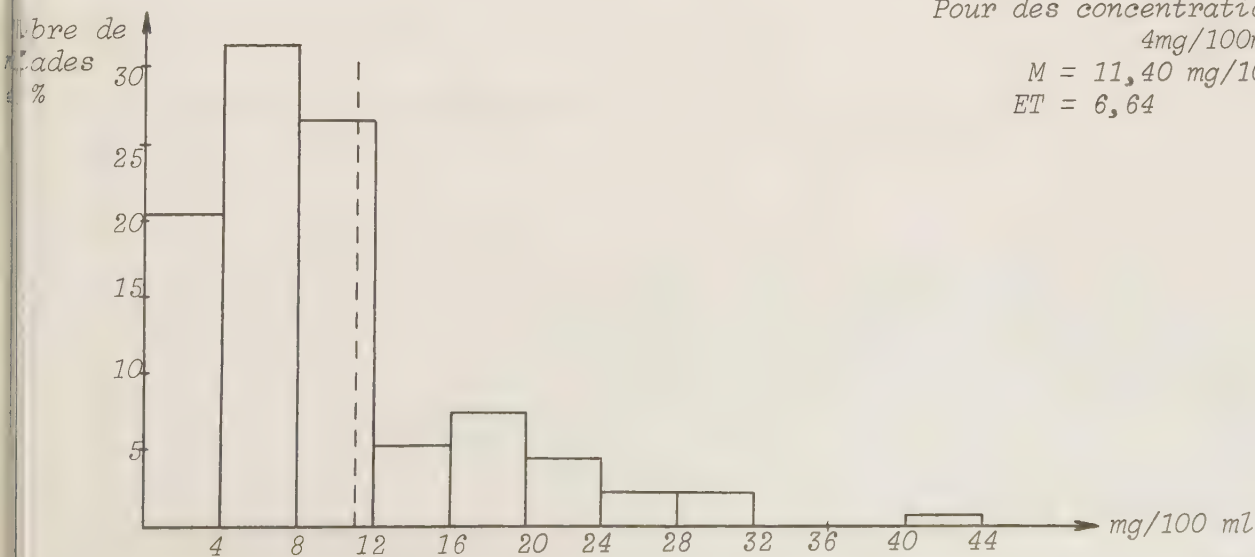
- 23 -



Hommes
Pour des concen-
trations = 4mg/100ml
 $M = 10,8$ mg/100ml
 $ET = 6,04$



Femmes
Pour des concentrations >
4mg/100ml
 $M = 11,40$ mg/100ml
 $ET = 6,64$

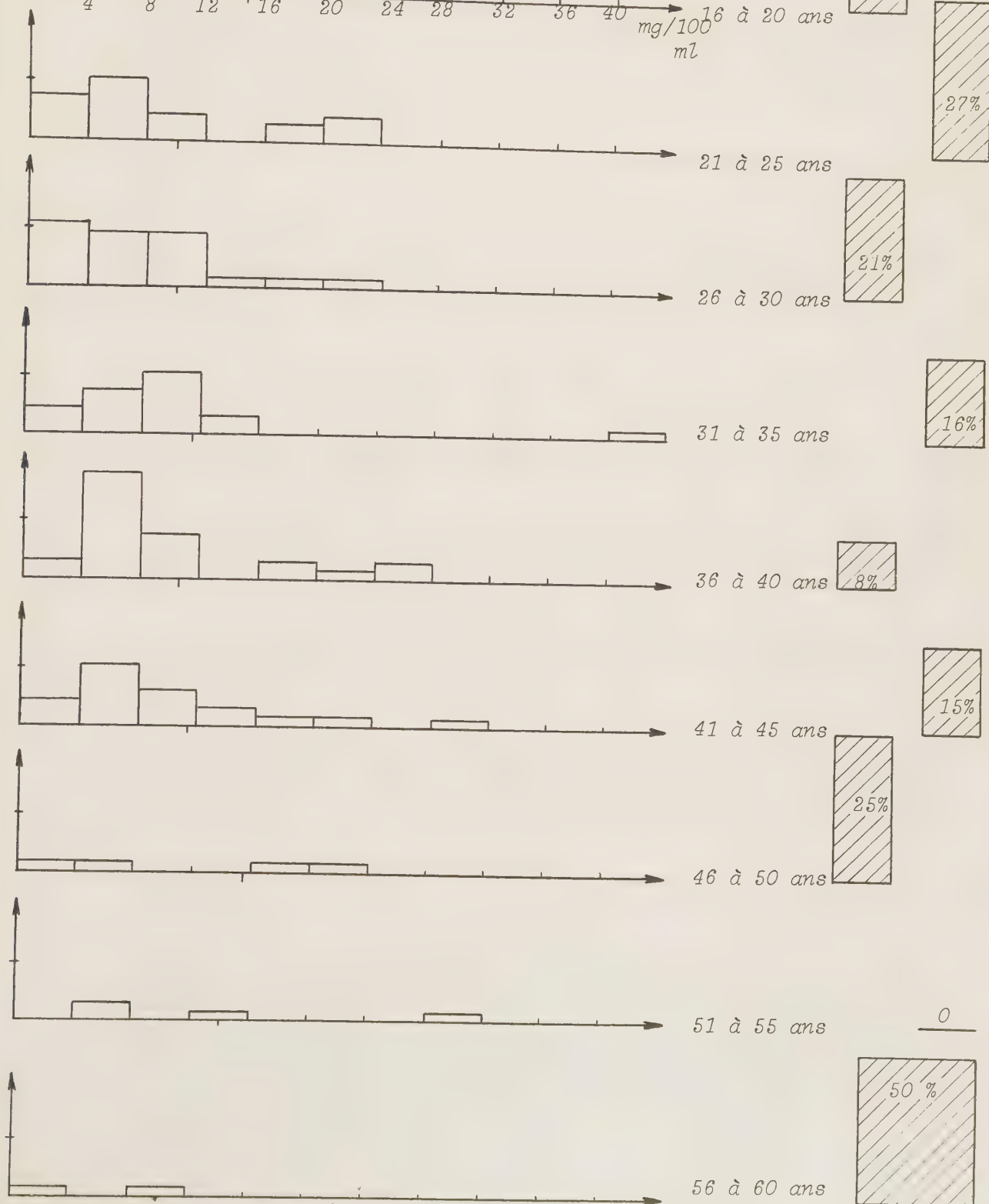


TOTAL

Nombre de malades
en %

Fig. 8 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES IgG
SELON L'AGE DU MALADE AU DEBUT DE LA
MALADIE

en grisé: % de malades ayant une concentration
d'IgG < 4mg/100 ml



plus grande. Dans les tranches d'âge de 46 à 60 ans, le nombre de malades est bien trop faible pour que les chiffres donnés puissent avoir une valeur de comparaison.

Donc l'âge du sujet au moment où il commence sa maladie ne semble pas influencer la concentration des IgG dans le liquide céphalo-rachidien puisque, dans chaque tranche d'âge, où il y a assez de sujets pour que les moyennes puissent être comparables, les moyennes ne sont pas significativement différentes.

C'est ce que confirme le coefficient de corrélation, qui n'est que de 0,002.

- Si l'on regarde en revanche la probabilité d'avoir une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml, on se rend compte que, quel que soit l'âge considéré, entre 16 et 50 ans, cette probabilité est de 15 à 25 %, sauf pour la tranche d'âge de 36 à 40 ans, où cette probabilité est de 8 %.

Il semble donc que les sujets entre 36 et 40 ans réagissent différemment à leur affection que les sujets d'un autre âge.

3. Par rapport à l'âge du malade au moment de la ponction lombaire (Fig.9)

- Quelles que soient, ici enoore, les tranches d'âges choisies, la répartition de la concentration des IgG dans chaque tranche est sensiblement identique avec une moyenne voisine et non significativement différente.

Les sujets jeunes semblent avoir une moyenne de leur concentration d'IgG plus élevée (15,1 mg/100 ml) que les autres malades; mais, en fait, il y a peu de sujets dans cette classe et ils sont très dispersés.

Donc, pas plus que l'âge du sujet au moment du début de sa maladie, l'âge du malade au moment du prélèvement n'intervient de façon notable pour modifier la concentration des IgG dans le liquide céphalo-rachidien.

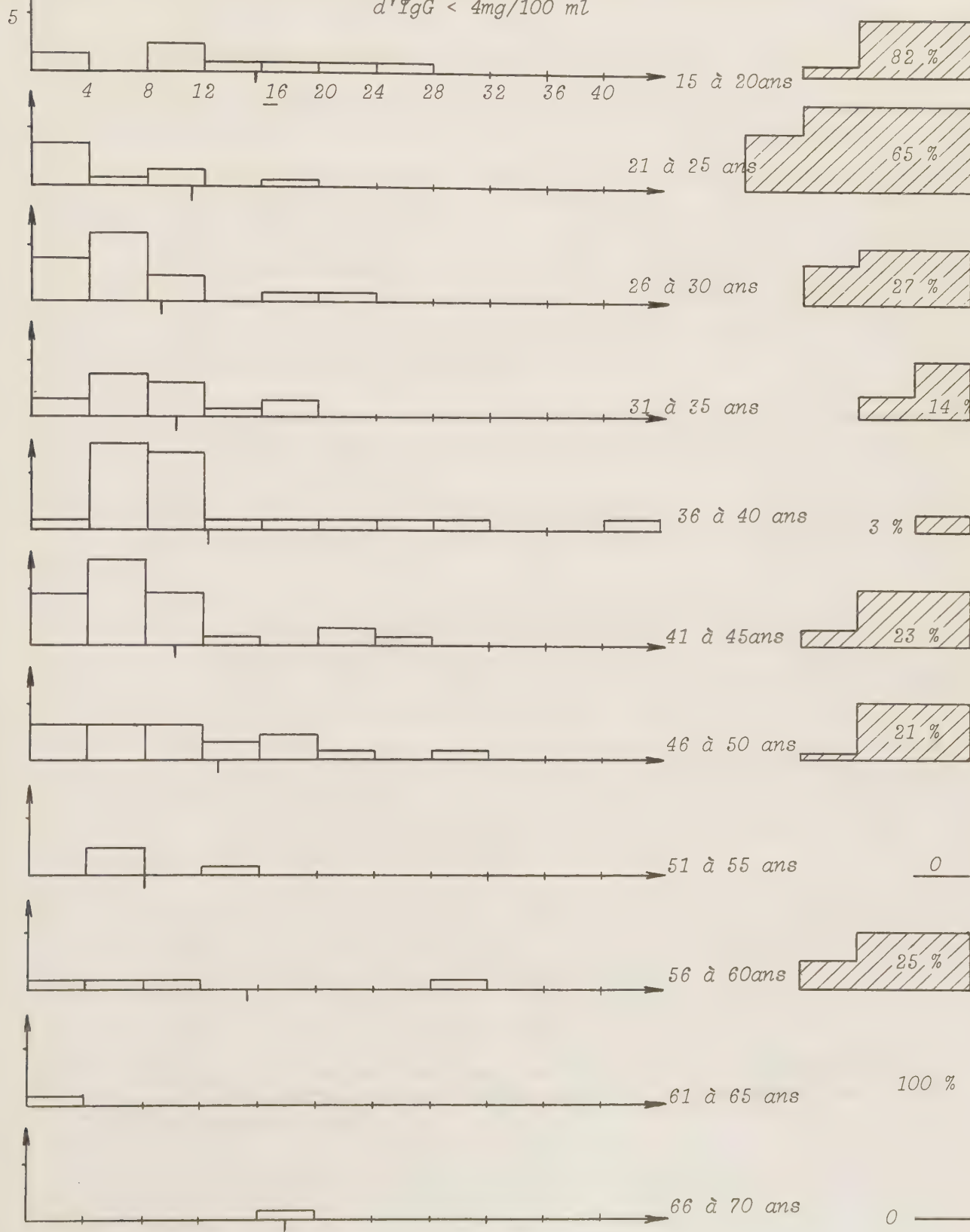
C'est ce que confirme le coefficient de corrélation, qui n'est que de 0,030.

- Entre 15 et 50 ans, on trouve de 21 à 27 % de chances d'avoir une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml, sauf dans certaines classes. Ainsi, entre 21 et 25 ans, on a à peu près autant de chance de trouver une concentration supérieure ou inférieure à 4 mg/100 ml, tandis qu'entre 31 et 35 ans, la probabilité d'avoir des IgG inférieures à 4 mg/100 ml est faible, puisqu'elle n'est que de 14 %, et qu'entre 36 et 40 ans cette probabilité est encore plus faible, puisqu'elle n'est que de 3 %.

Fig. 9 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES $\overset{\circ}{I}gG$ SELON
L'AGE DU MALADE AU MOMENT DE LA PONCTION LOMBAIRE

Nbre de malades
en %

en grisé: % de malades ayant une concentration
d' $\overset{\circ}{I}gG < 4mg/100\ ml$



Il semble qu'ici encore ce soient les sujets de 36 à 40 ans qui réagissent différemment à leur affection.

4. Par rapport au temps d'évolution de la maladie (Fig. 10).

- . Quel que soit le temps depuis lequel la maladie évolue, cela ne semble pas influencer notablement la concentration des IgG.

Il semble que les sujets dont la maladie évolue depuis moins d'un an se regroupent vers les concentrations les plus basses. Mais c'est dans cette classe que se situe près du quart de nos sujets, et que du fait de la dispersion dans les autres classes, les moyennes des concentrations sont un peu plus élevées, en particulier chez les sujets souffrant depuis 5 ans (16 mg/100 ml). Mais, en ce qui concerne cette dernière classe, les valeurs moyennes restent encore bien proches, et c'est ce que confirme le coefficient de corrélation, qui n'est que de 0,045.

- . Si l'on cherche à connaître la probabilité d'avoir une concentration d'IgG élevée en fonction du temps d'évolution, on ne trouve pas de différences significatives.

En effet, 90 de nos malades ont une maladie qui évolue depuis moins de 5 ans, soit 68 %, et donc 42 évoluent depuis plus de 5 ans, soit 31 %.

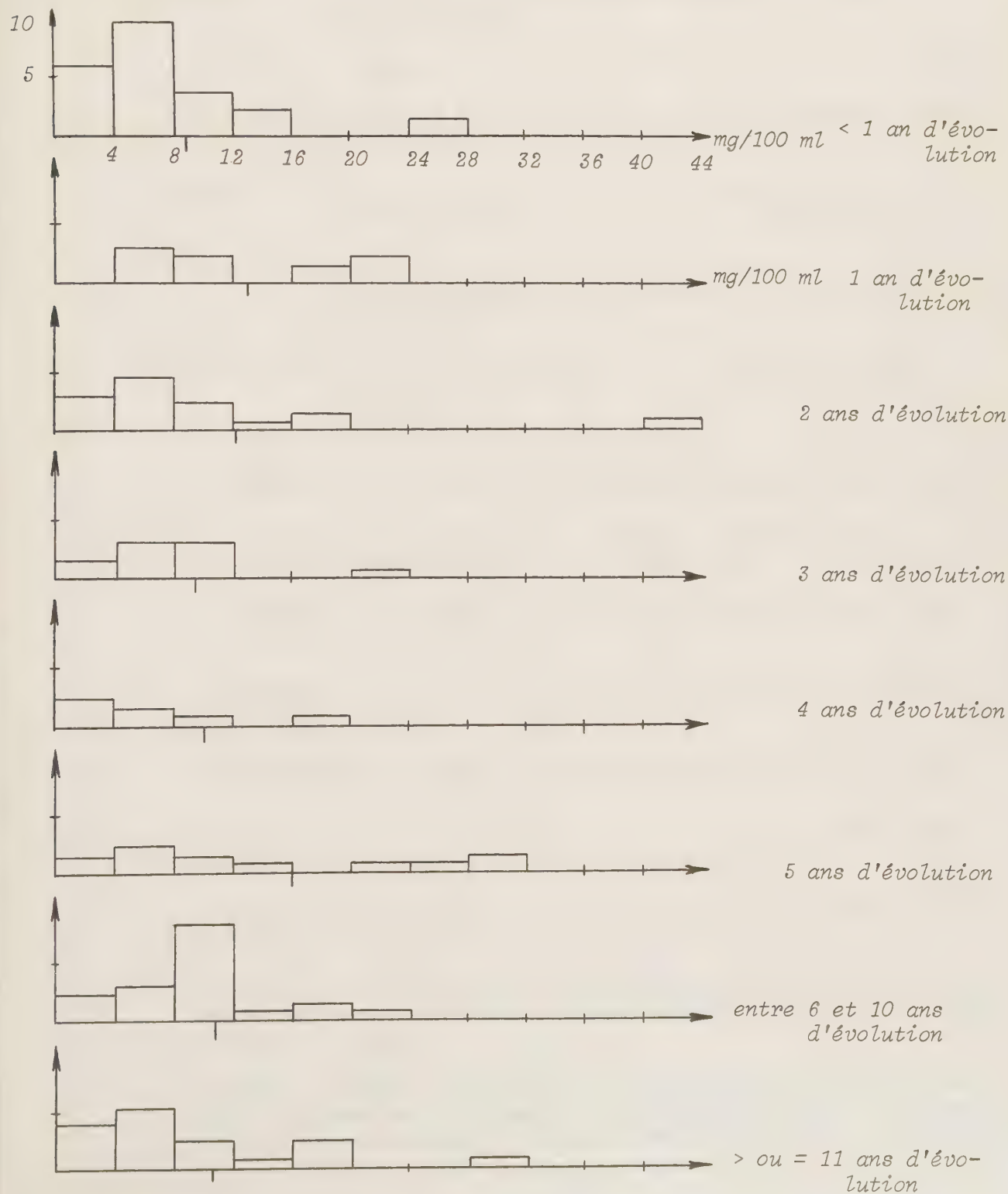
- Or, chez les malades dont la maladie évolue depuis moins de 5 ans, nous en avons 19, soit 14 % du total, qui ont une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml, et 72, soit 53 % du total, qui ont une concentration d'IgG supérieure à 4 mg/100 ml avec une concentration moyenne de 11,43 lg/100 ml.
- Chez les malades dont la maladie évolue depuis plus de 5 ans, nous en avons 8, soit 6 % du total, qui ont une concentration d'IgG inférieure à 4 mg/100 ml, et 34, soit 25 % du total qui ont une concentration d'IgG supérieure à 4 mg/100 ml, avec une concentration moyenne de 11,05 mg/100 ml.

On voit d'emblée que dans ces deux groupes, la valeur moyenne des concentrations d'IgG reste sensiblement la même, et surtout que, dans chaque groupe, la proportion entre sujets ayant une concentration d'IgG normale et ceux ayant une concentration élevée est très voisine, puisque dans le premier groupe elle est de 1 à 3,75, et que dans le second groupe elle est de 1 à 4,16.

On ne peut donc pas confirmer les hypothèses de CASTAIGNE (26) qui se fondaient sur une augmentation de la gammaglobulinorachie après 5 ans.

Fig.10 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES IgG^0 SELON LE TEMPS D'EVOLUTION DE LA MALADIE

Nbre de malades en %



5 - Par rapport au mode évolutif de la maladie (Fig. 11)

Nous avons classé l'évolution de la maladie en 5 modes:

Le Mode n° 1 correspond à une ou plusieurs poussées aiguës totalement régressives.

Le mode n° 2 correspond à une évolution par paliers d'aggravation.

Le mode n° 3 correspond à une évolution s'aggravant progressivement sans rémission.

Le mode n° 4 correspond à une maladie qui a commencé par une ou plusieurs poussées aiguës, puis qui a évolué par paliers.

Le mode n° 5 correspond à une maladie qui a commencé par une ou plusieurs poussées aiguës, puis qui s'est aggravée progressivement sans rémission.

Le mode n° 6 correspond à une maladie qui a commencé à évoluer par paliers, puis qui depuis quelques années s'aggrave progressivement.

. Il semble que la façon dont a évolué la maladie entraîne une petite différence au niveau de la concentration des IgG. En effet:

- la moyenne de la concentration des IgG chez les sujets ayant évolué sur le mode n° 1 est : 10,6 mg/100 ml;
- la moyenne de la concentration des IgG chez les sujets ayant évolué sur le mode n° 2 est: 10,9 mg/100 ml;
- la moyenne de la concentration des IgG chez les sujets ayant évolué sur le mode n° 3 est: 12,6 mg/100 ml;
- la moyenne de la concentration des IgG chez les sujets ayant évolué sur le mode n° 4 est: 13,42 mg/100 ml;
- la moyenne de la concentration des IgG chez les sujets ayant évolué sur le mode n° 5 est: 11,45 mg/100 ml;
- la moyenne de la concentration des IgG chez les sujets ayant évolué sur le mode n° 6 est: 7,33 mg/100 ml.

Le calcul de la moyenne de la concentration chez les sujets ayant évolué sur le mode N° 6 n'étant effectué que sur 3 sujets, ne peut guère être retenu.

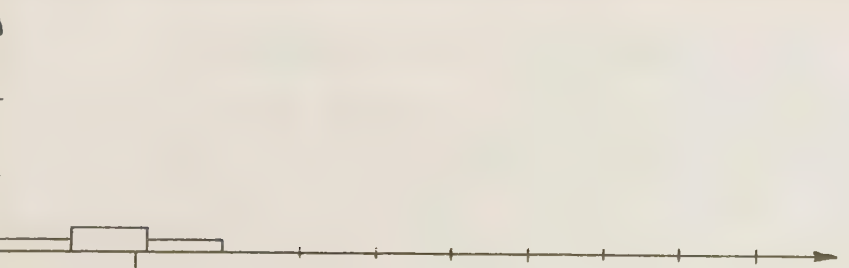
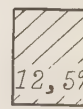
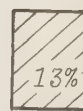
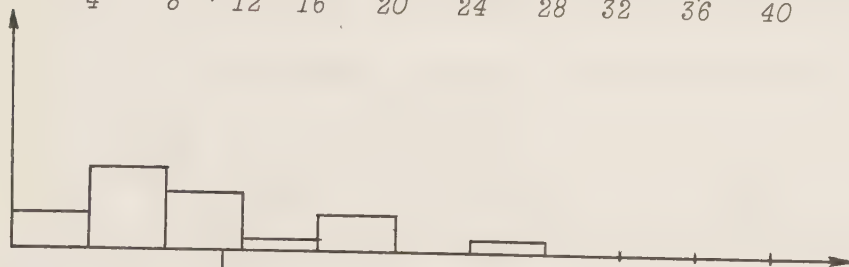
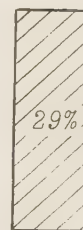
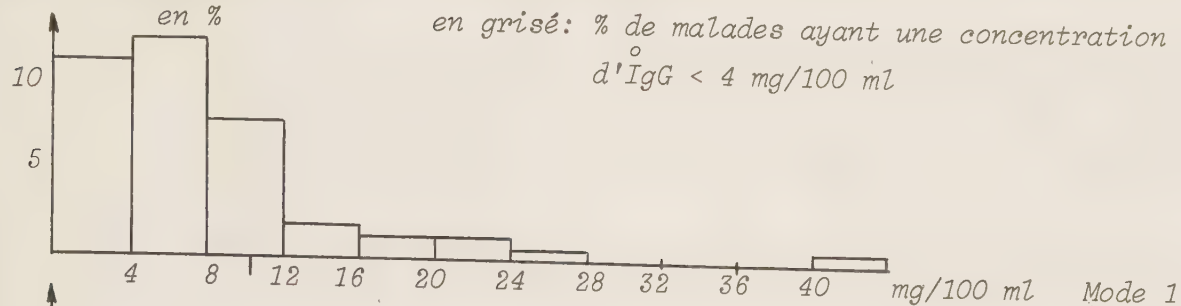
Il semble que plus la maladie a un mode évolutif clinique grave, plus la moyenne de la concentration des IgG est élevée. Mais nos différences ne sont pas très significatives.

Fig. 11 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES $\dot{\text{I}}\text{gG}$ SELON LE MODE EVOLUTIF DE LA MALADIE.

Nbre de malades

en %

en grisé: % de malades ayant une concentration d' $\dot{\text{I}}\text{gG} < 4 \text{ mg/100 ml}$



C'est ce que confirme le coefficient de corrélation, qui n'est que de 0,037.

- . En revanche, si la moyenne de la concentration des IgG n'est pas tellement différente selon le mode évolutif, la probabilité d'avoir une concentration d'IgG normale décroît plus l'évolution est grave. Ainsi, dans les 5 classes considérées, cette probabilité est respectivement de: 29 %, 15 %, 13 %, 12,5 %, 8 %.

Donc, plus l'évolution est grave sur le plan clinique, moins on a de chance de trouver une concentration d'IgG normale.

6. Par rapport au nombre de poussées (Fig. 12).

Les malades qui évoluaient de façon progressive ont été classés avec les malades qui présentaient des poussées aiguës, puisque chez eux il y avait eu les premiers signes d'appel et qu'il avait été impossible ensuite de constater chez eux l'apparition précise d'un nouveau symptôme.

Dans cette étude, la concentration moyenne des IgG des trois premières classes, c'est-à-dire des sujets ayant fait 1,2 ou 3 poussées, est très voisine (9,40, 11,93 et 11,31 mg/100 ml). Quant aux sujets présentant 4 poussées, on peut les rattacher, soit au groupe des sujets présentant 5 et 6 poussées dont la valeur moyenne de la concentration est très voisine (14,33, 13,33, 14 mg/100 ml), soit au groupe des malades présentant moins de 4 poussées, si l'on ne tient pas compte de la valeur extrême de cette classe, la concentration moyenne étant alors de 11,8 mg/100 ml.

Il semble donc que l'on puisse classer les malades en 2 groupes: ceux ayant fait moins de 4 poussées et ceux ayant fait plus de 4 poussées.

Cependant le coefficient de corrélation, bien que le plus élevé de notre étude, n'a pas de valeur significative puisqu'il n'est que de 0,176.

Par contre, la probabilité de trouver une concentration d'IgG anormale en fonction de ce paramètre ne peut guère être interprétée; on ne trouve aucune corrélation satisfaisante, sauf peut-être chez les malades ayant fait 5 et 6 poussées, chez lesquels aucun malade n'a une concentration d'IgG normale.

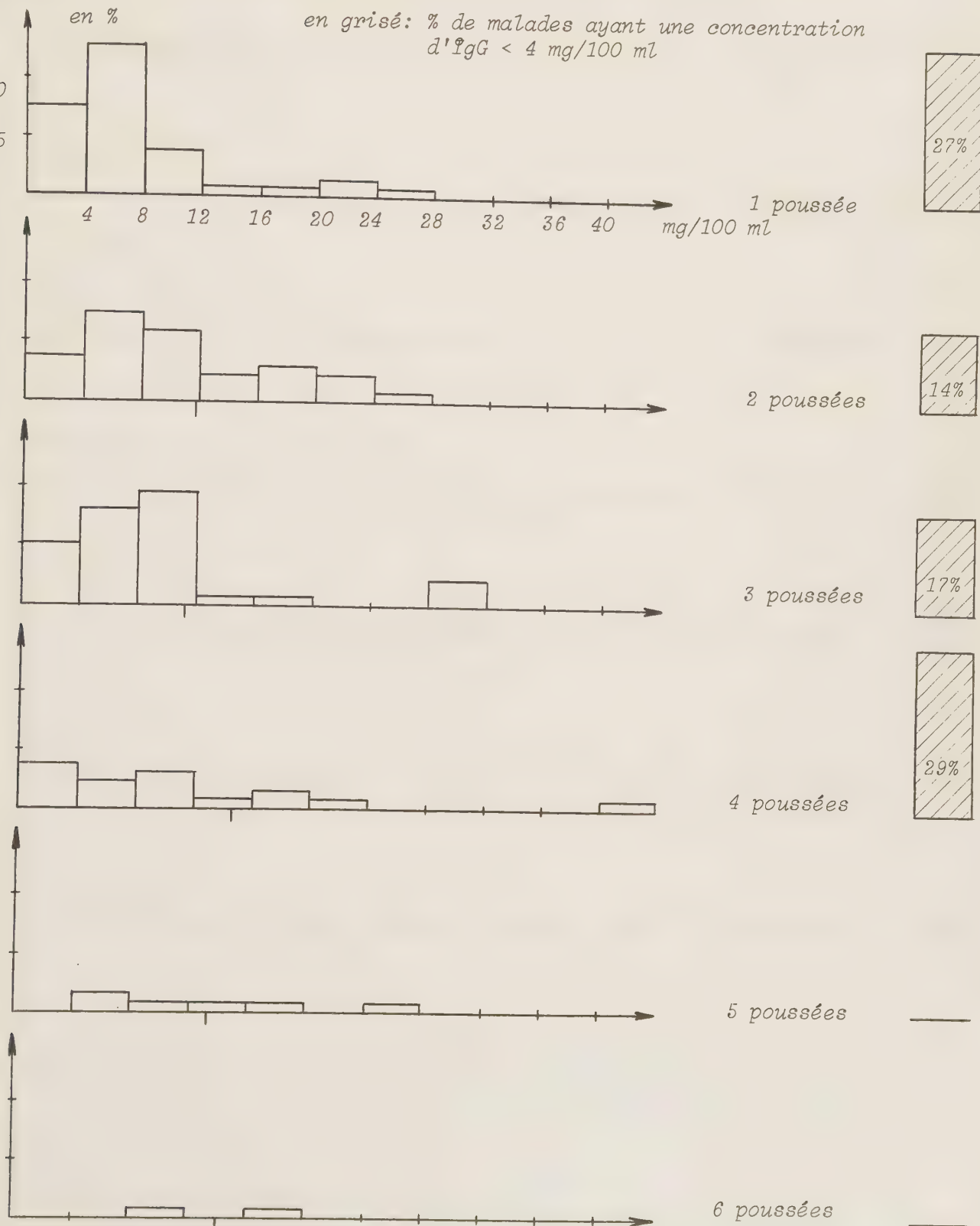
7. Par rapport au nombre de syndromes (Fig. 13)

Nous avons regroupé les différents symptômes que présentaient nos malades en fonction du système atteint. Nous avons ainsi 7 groupes de syndromes: syndrome pyramidal - Syndrome cérébelleux - Syndrome vestibulaire - Syndrome oculaire - Syndrome oculo-moteur-

Fig. 12 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES IgG SELON LE NOMBRE DE POUSSEES.

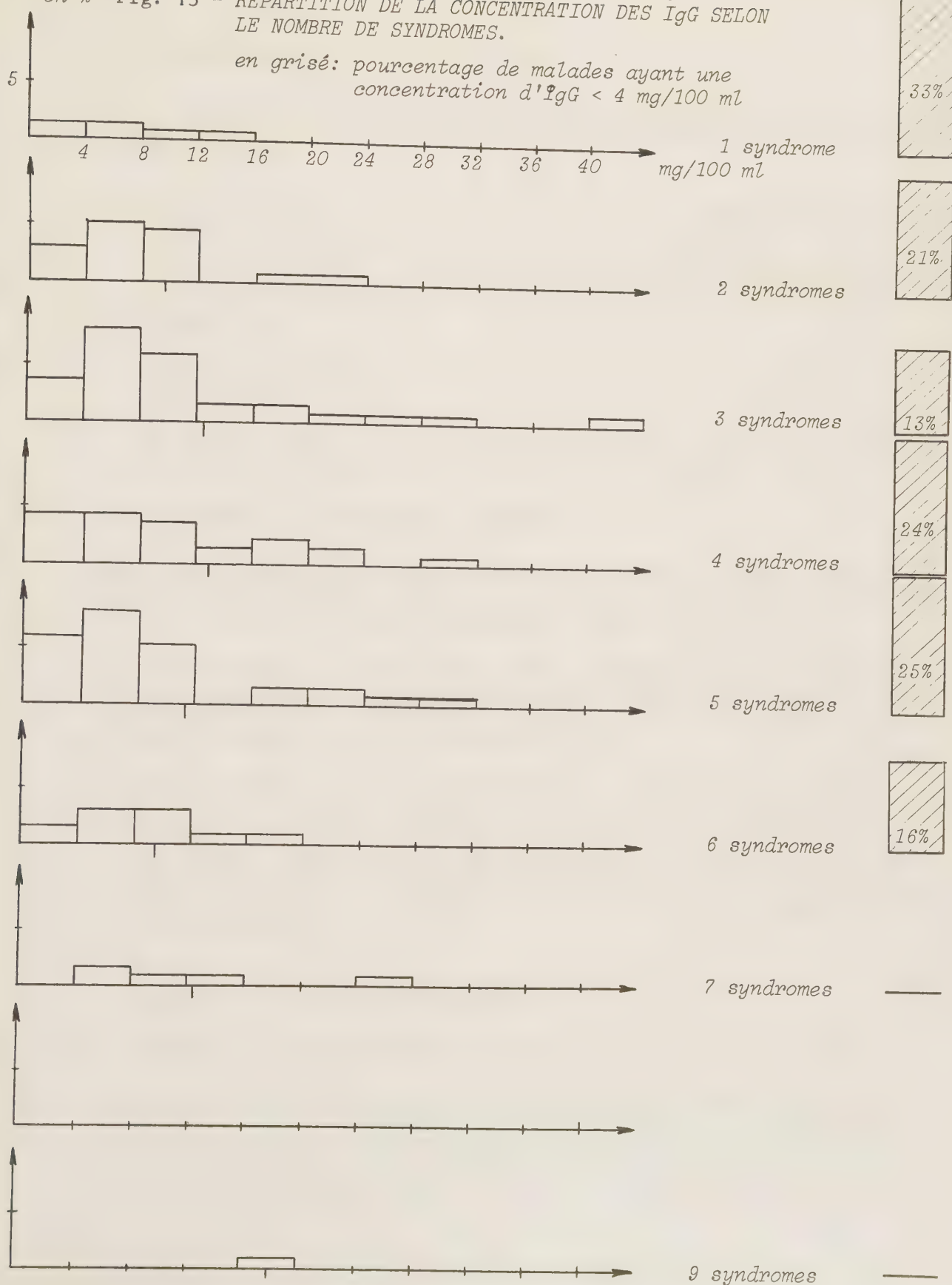
Nbre de malades
en %

en grisé: % de malades ayant une concentration
d'IgG < 4 mg/100 ml



en % Fig. 13 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES $\overset{\circ}{\text{IgG}}$ SELON LE NOMBRE DE SYNDROMES.

en grisé: pourcentage de malades ayant une concentration d'IgG < 4 mg/100 ml



Syndrome sensitif - Autres syndromes.

En fonction de ces données, nous avons classé nos malades et leurs concentrations respectives d'IgG selon le nombre de syndromes qu'ils présentaient.

- . On ne peut retenir de corrélations valables en fonction de ce paramètre, car à part chez les rares sujets présentant un seul syndrome, ou au contraire chez les quelques sujets ayant un nombre de symptômes élevé, tous les sujets se répartissent assez également dans chaque classe, et même de façon assez semblable dans chaque classe.

C'est ce que confirme le coefficient de corrélation, qui n'est que de 0,062.

- . De même, on ne peut interpréter la probabilité d'avoir une concentration d'IgG anormale en fonction de ce paramètre.

8. Par rapport au traitement institué (Fig. 14)

Nous avons considéré comme traitement toute thérapeutique, quelle qu'elle soit, qu'avait reçue le malade à un moment donné de sa maladie, et quel que soit le temps pendant lequel il l'avait reçue.

78 de nos malades n'avaient reçu aucun traitement, 31 n'avaient reçu que des corticoïdes et 14 avaient eu leur traitement par les corticoïdes complété par un traitement à l'Imuran. Les autres malades, soit 9 sujets, avaient reçu des traitements divers.

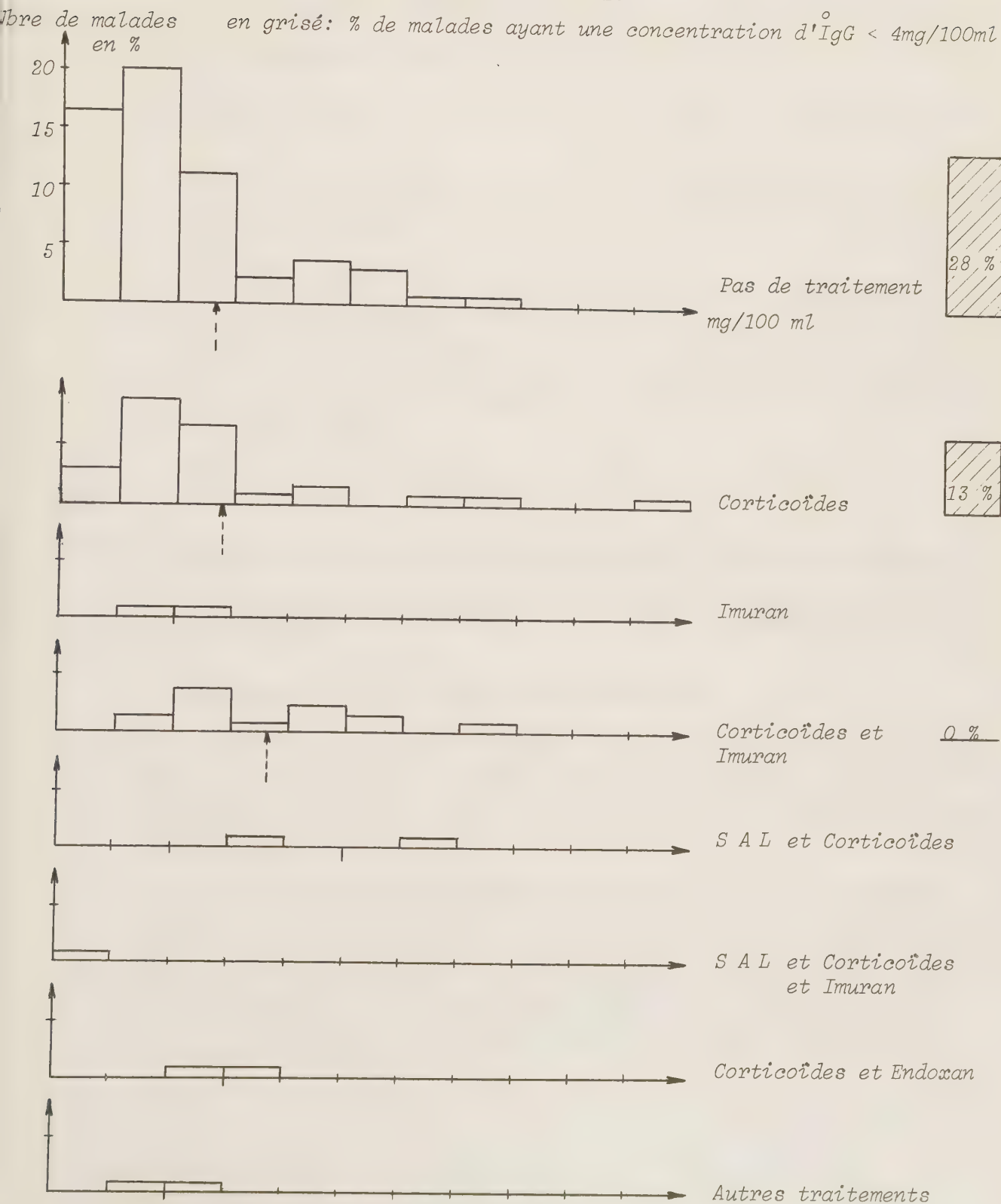
- . De notre étude, il ressort que les sujets qui n'avaient jamais eu de traitement ont une moyenne de concentration des IgG (quand cette concentration est supérieure à 4 mg/100 ml) à 10,50 mg/100 ml, les sujets n'ayant reçu que des corticoïdes ont une concentration moyenne des IgG à 11,47 mg/100 ml, tandis que les sujets ayant reçu des corticoïdes et de l'Imuran, ont une concentration moyenne de 14,57 mg/100 ml.

Donc il semble que plus les malades ont été traités, plus leur concentration moyenne d'IgG est élevée.

Cependant, le coefficient de corrélation n'est que de - 0,094.

- . De même, chez les sujets n'ayant pas eu de traitement, on a 28 % de sujets ayant une concentration d'IgG inférieure à la normale, tandis que chez les sujets n'ayant reçu que des corticoïdes, nous n'en n'avaons que 13 %, et aucun chez les sujets ayant reçu des corticoïdes et de l'Imuran.

Fig. 14 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION D'IgG SELON LE TRAITEMENT INSTITUTE.



Donc, plus on traite les malades, moins on a de chance de trouver une concentration d'IgG normale dans leur liquide céphalo-rachidien!!

9. Par rapport à la cytologie du liquide céphalo-rachidien (Fig. 15)

70 % de nos malades ont moins de 5 éléments/mm³ de liquide céphalo-rachidien.

- Cependant, il ne semble pas exister de corrélation entre ce taux brut et la concentration d'IgG, comme le confirme le coefficient de corrélation de 0,123.
- Par contre, quand il y a beaucoup d'éléments par mm³ dans le liquide céphalo-rachidien, il semble que l'on a moins de chance d'avoir une concentration d'IgG normale, même si la valeur moyenne de la concentration reste la même. En effet, si l'on a moins de 5 éléments/mm³, on a 80 % de chances d'avoir un taux d'IgG anormal, alors que si l'on a plus de 5 éléments/mm³ on a 85 % de chances d'avoir un taux d'IgG normal.

Cependant, cette proportion n'est pas très différente!

B - Le rapport de la concentration des IgG à l'albuminurie (IgG/Alb).

Nous rappelons que la valeur moyenne de ce rapport, chez des sujets normaux, est de 17,5 % (Albuminorachie = 20 mg/100 ml; gammaglobulinorachie = 3,5 mg/100 ml).

1. Par rapport au sexe de nos malades (Fig. 16)

Nous avons vu que la valeur moyenne de la concentration des IgG était un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes, encore que de façon non significative. Nous avons vu également que la moyenne de l'albuminorachie était au contraire un peu plus faible chez les femmes que chez les hommes.

Il est donc normal de constater une moyenne du rapport de ces deux concentrations un peu plus élevée chez les hommes, avec une valeur de 58,07 %, que chez les femmes, avec une valeur de 42,77 %. De ce fait, l'histogramme de ces concentrations est un peu plus déporté vers la droite chez les femmes que chez les hommes. Mais, à ce détail près, les 2 histogrammes sont assez superposables. De ce fait également, 20 % des hommes contre 5,7 % des femmes ont un rapport IgG/Alb dans les limites de la normale.

Fig. 15 - REPARTITION DE LA CONCENTRATION DES IgG^0 SELON LE NOMBRE D'ELEMENTS/mm³ de L.C.R.

Nbre de malades
en %

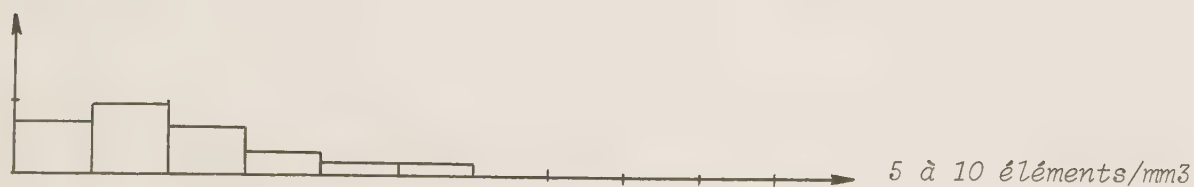
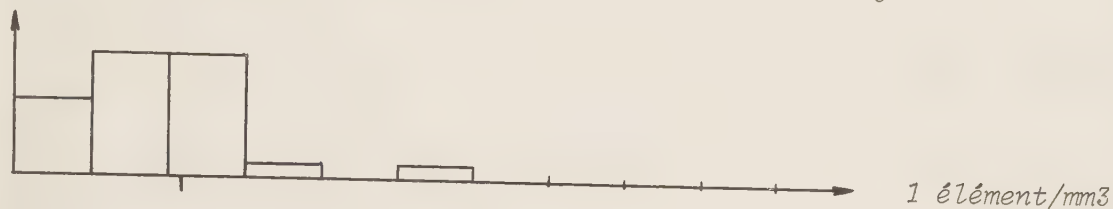
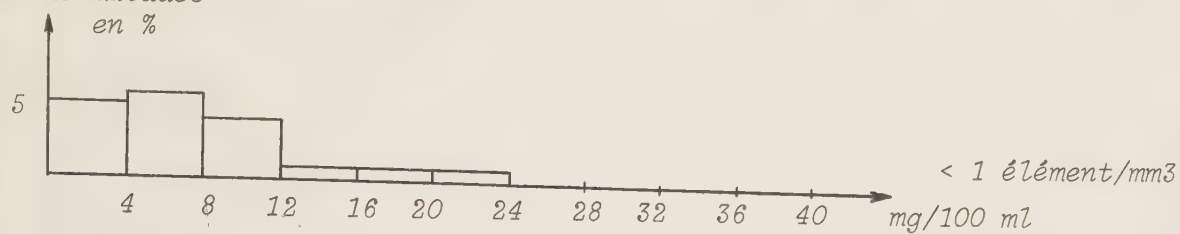
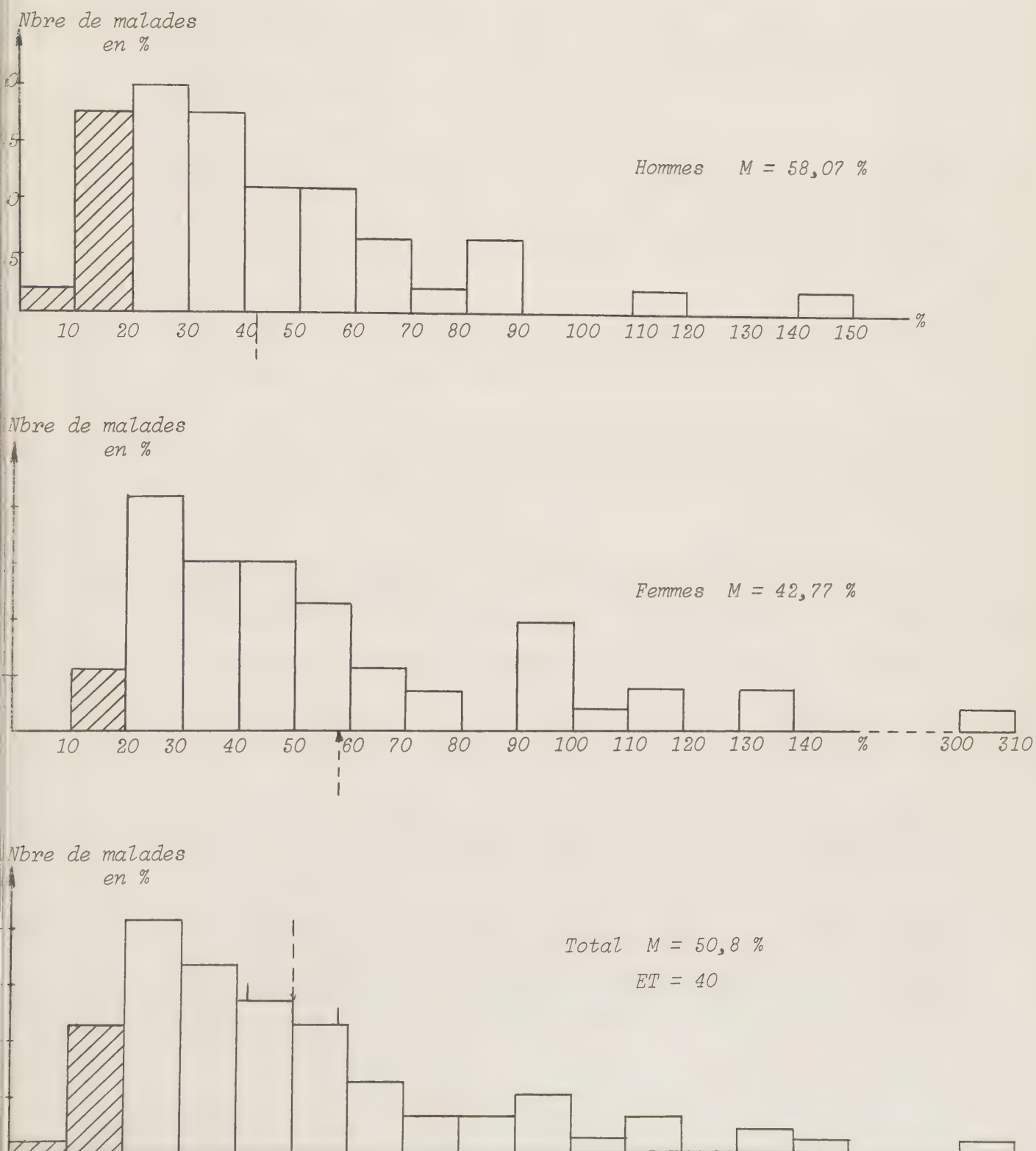


Fig. 16 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$ SELON LE SEXE DE NOS MALADES



2. Par rapport à l'âge du malade au début de sa maladie (Fig. 17).

Pour étudier ce paramètre, il ne faut tenir compte que de sujets ayant commencé leur maladie entre 21 et 45 ans. En effet, avant 20 ans, nous avons très peu de sujets qui, de plus, sont très dispersés, et au-delà de 45 ans, nous n'avons que 6 sujets, ce qui est insuffisant pour permettre des comparaisons.

- . Dans les tranches d'âge que nous retenons, les malades se répartissent assez régulièrement autour d'une valeur moyenne. Et il apparaît que ce sont les sujets qui ont commencé leur maladie entre 26 et 30 ans qui ont la valeur moyenne de ce rapport la plus élevée, avec plus de 68 %, ce rapport diminuant ensuite progressivement au fur et à mesure que les gens commencent leur maladie à un âge plus avancé.

Mais, ici encore, les moyennes de ce rapport restent bien voisines, et leur différence n'est pas tellement significative, compte-tenu du nombre de cas ayant permis de les calculer.

- . Par contre, entre 15 et 45 ans, on a de 13 à 18 % de chance d'avoir un rapport dans les limites des valeurs normales, sauf pour les sujets ayant commencé leur maladie entre 26 et 30 ans où cette probabilité n'est que de 6 %, et entre 31 et 35 ans, où cette proportion est nulle.

Donc, chez des sujets ayant commencé leur maladie entre 26 et 35 ans, on a peu de chances de trouver un rapport IgG/Alb normal, et cette probabilité n'est que de 13 à 18 % chez les autres malades.

3. Par rapport à l'âge du malade au moment de la ponction lombaire (Fig. 18).

- . Ici encore, nous ne pouvons tenir compte des sujets ayant entre 15 et 20 ans, car ils sont trop peu nombreux et trop dispersés.

Pour les autres classes, il semble y avoir une augmentation progressive de la moyenne de ce rapport jusqu'à 40 ans (62 %), puis une diminution progressive de cette moyenne au-delà, avec cependant une augmentation importante entre 46 et 50 ans (63,6 %).

- . Cette proportion se retrouve, bien sûr, quand on regarde la probabilité d'avoir un rapport dans les limites des chiffres considérés comme normaux. De 21 à 30 ans, et de 41 à 45 ans, on a 21 à 25 % de chance d'avoir un rapport normal, tandis qu'on n'a aucune chance entre 31 et 35 ans, et seulement 4 à 6 % entre 36 et 40 ans et 46 à 50 ans.

bre de
malades
en %

Fig. 17 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$ SELON
L'AGE DU MALADE AU DEBUT DE LA MALADIE

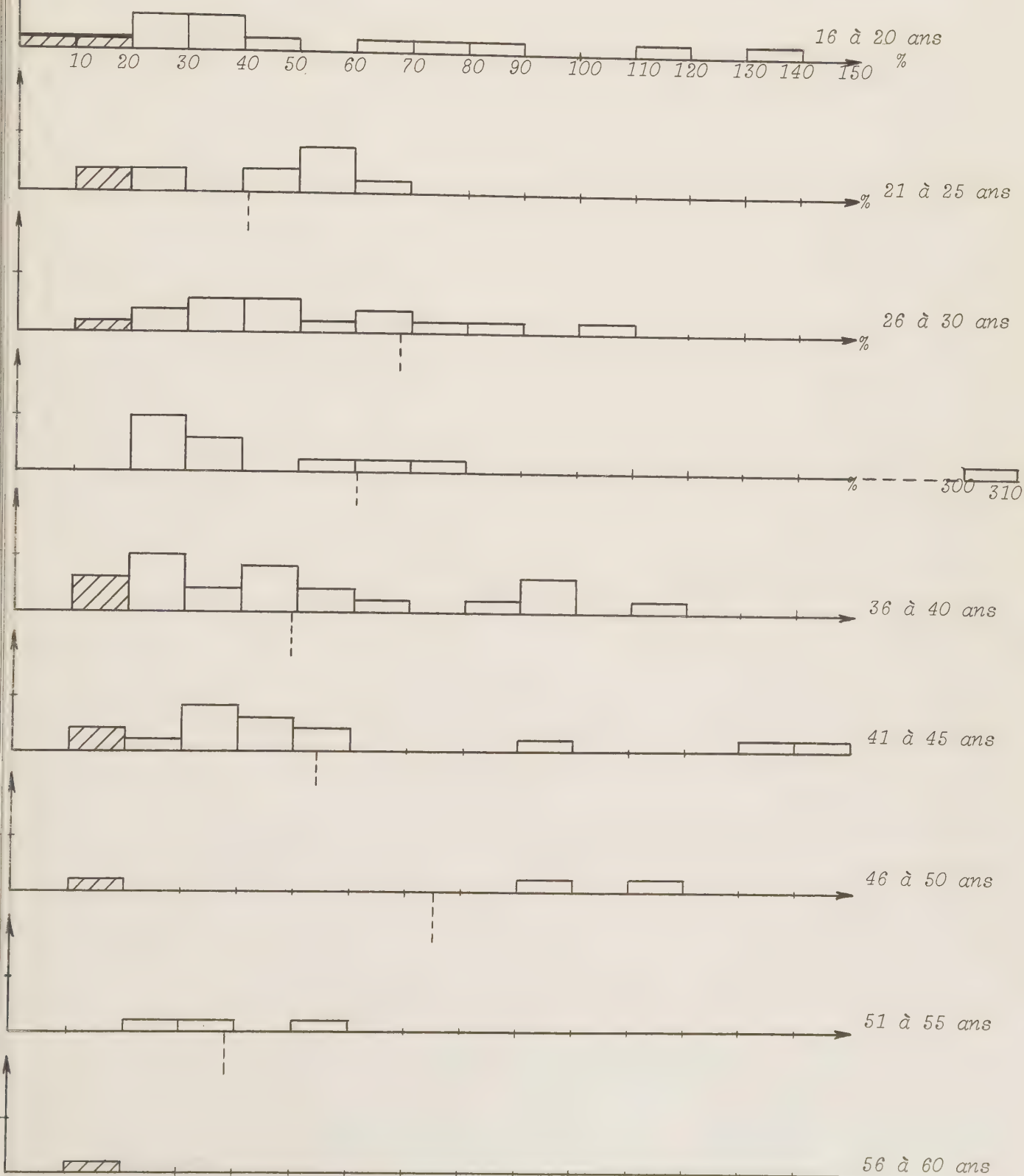
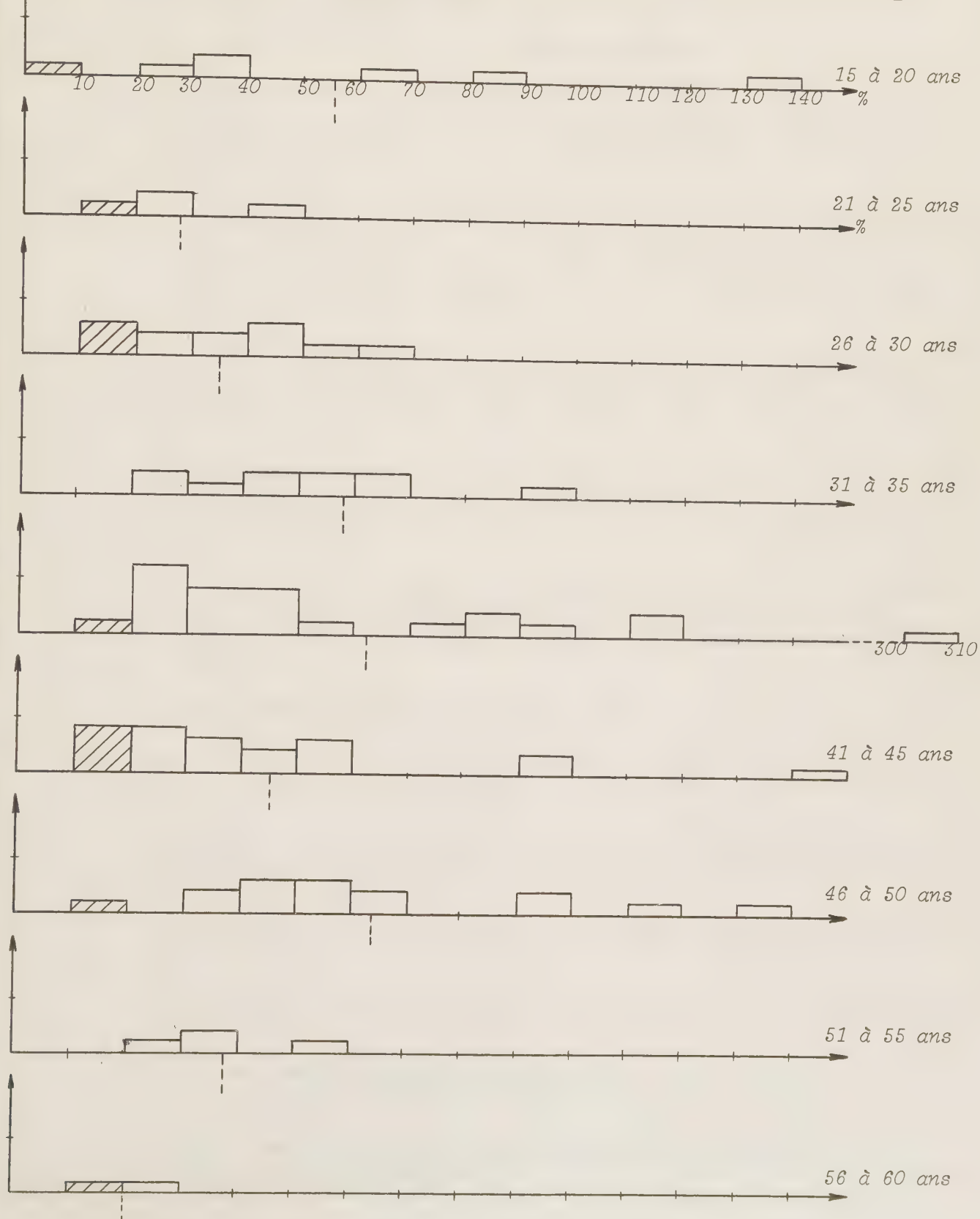


Fig. 18 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$ SELON L'AGE DU MALADE AU MOMENT DE LA PONCTION LOMBAIRE

Nbre de malades
en %



4. Par rapport au temps d'évolution de la maladie (Fig. 19)

Cette étude nous apporte des éléments intéressants.

- . Les sujets dont la maladie évolue depuis moins d'un an constituent un groupe un peu à part, car la ponction lombaire a souvent été faite dans ce cas très près de la première poussée. La moyenne du rapport IgG/Alb dans ce groupe est de 43,25 %.

Les sujets dont la maladie évolue depuis 1 à 5 ans ont une moyenne de ce rapport de 56,13 %, tandis que les sujets dont la maladie évolue depuis 6 à 10 ans n'ont une moyenne de ce rapport que de 52,35 %, et ceux dont la maladie évolue depuis plus de 10 ans, une moyenne de ce rapport de 50,8 %.

Il semble donc que ce rapport soit maximum entre 1 et 5 ans d'évolution, pour diminuer ensuite, mais en restant cependant plus élevé que chez les sujets dont la maladie évolue depuis moins d'un an.

- . D'autre part, plus la maladie évolue depuis longtemps, même si les valeurs de ce rapport ne sont pas très élevées, moins on a de chance de trouver un rapport compris dans les limites des valeurs normales.

En effet, 19 % de rapports normaux, en ce qui concerne les sujets dont la maladie évolue depuis moins d'un an, 15 % chez ceux qui souffrent entre 1 et 5 ans, 5 % entre 5 et 10 ans, et aucune chance au-delà.

5. Par rapport au mode évolutif (Fig. 20)

Nous ne rappellerons pas ici les critères évoqués pour classer la maladie selon les différents modes.

Nous avons vu que la concentration des IgG semblait, bien que les différences ne soient pas très significatives, influencée par la façon dont la maladie avait évolué.

- . De même, dans l'étude du rapport, nous retrouvons les mêmes influences. En effet:

- la moyenne de ce rapport chez les sujets dont la maladie a évolué sur le mode n° 1 est de 44,64 %;
- la moyenne de ce rapport chez les sujets dont la maladie a évolué sur le mode n° 2 est de 49,70 %;
- la moyenne de ce rapport chez les sujets dont la maladie a évolué sur le mode n° 3 est de 55 %;

Fig. 19 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$ EN FONCTION DU TEMPS D'EVOLUTION DE LA MALADIE

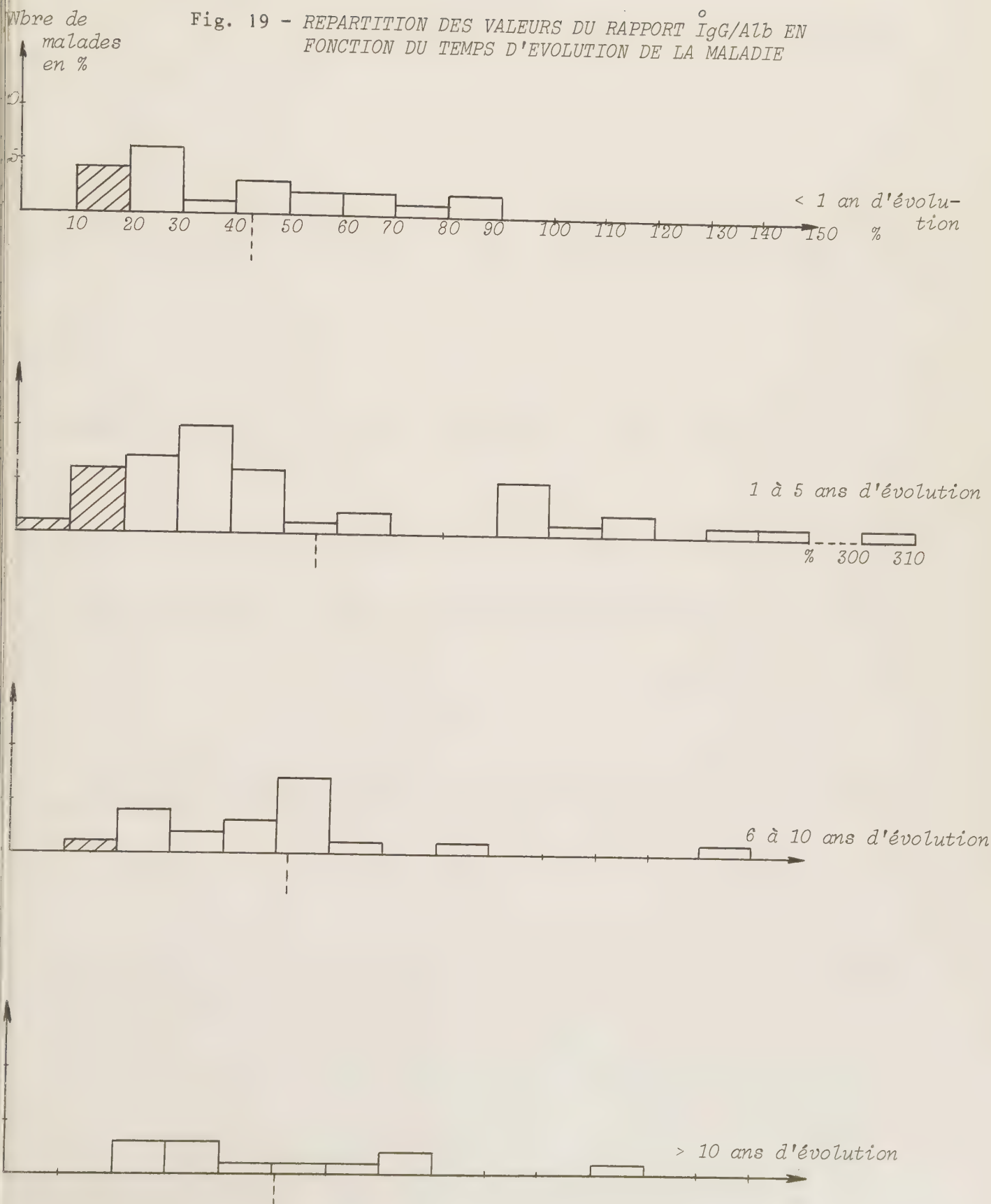
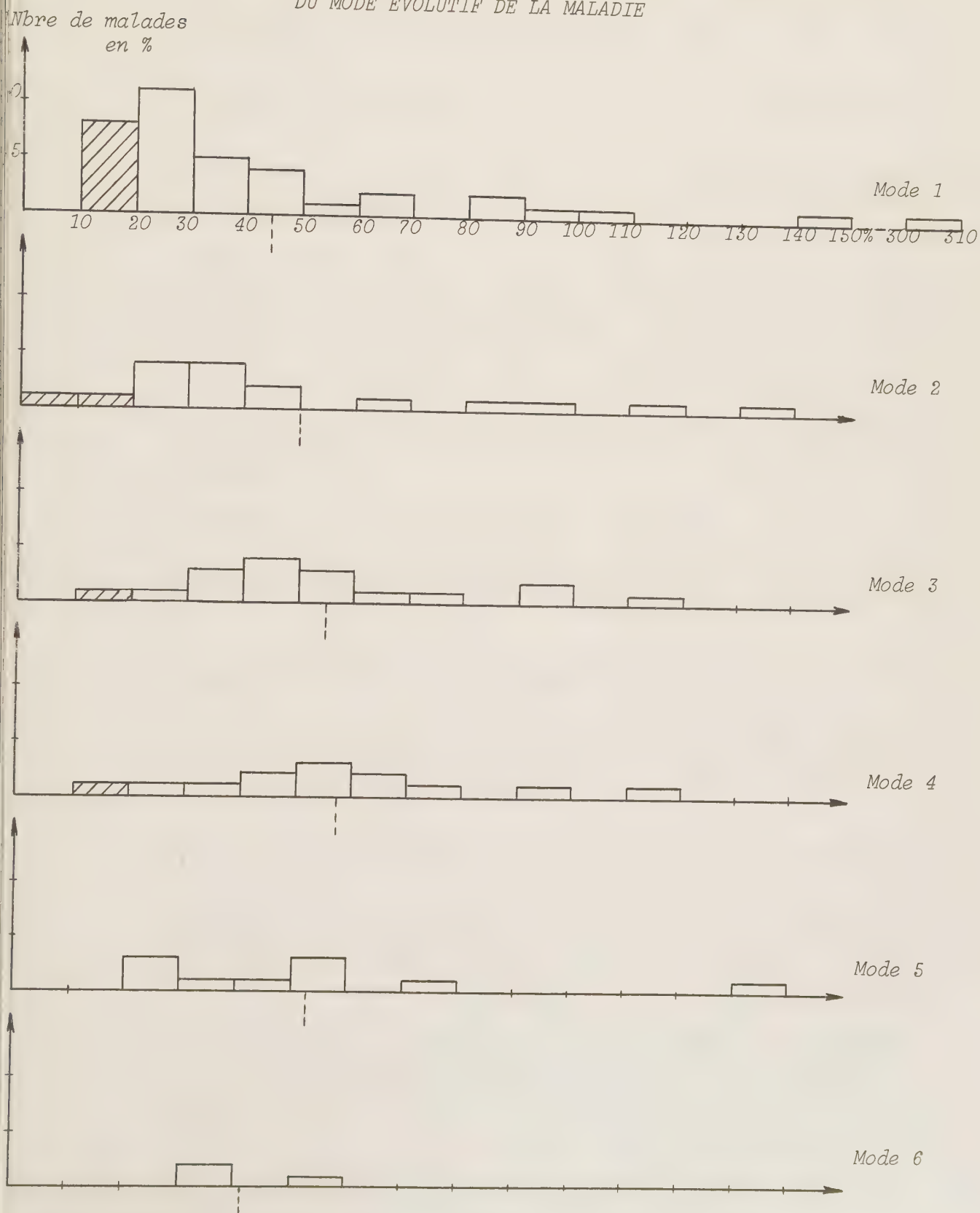


FIG. 20 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$ EN FONCTION DU MODE EVOLUTIF DE LA MALADIE



- la moyenne de ce rapport chez les sujets dont la maladie a évolué sur le mode n° 4 est de 57,3 %;
 - la moyenne de ce rapport chez les sujets dont la maladie a évolué sur le mode n° 5 est de 53 %;
 - la moyenne de ce rapport chez les sujets dont la maladie a évolué sur le mode n° 6 est de 41,65 %.
- . Si l'on regarde en outre la probabilité d'avoir un rapport dans les limites du normal selon le mode évolutif, les corrélations semblent plus importantes.

Ainsi, 21 % de rapports normaux chez les sujets dont la maladie évolue sur le mode 1, 11 % de rapports normaux chez les sujets dont la maladie évolue sur le mode 2, 5,8 % de rapports normaux seulement chez les sujets dont la maladie évolue sur le mode 3, 7,7 % encore de rapports normaux chez les sujets dont la maladie évolue sur le mode 4, et aucun rapport normal dans les autres modes évolutifs.

Donc, plus la maladie évolue sur un mode clinique grave, plus la chance de trouver un rapport IgG/Alb dans les limites des valeurs normales diminue.

6. Par rapport au nombre de poussées (Fig. 21)

Nous avons vu que la concentration des IgG était sensiblement influencée par le fait que les malades aient fait plus ou moins de 4 poussées.

- . La dispersion des malades ayant plus de 4 poussées est trop importante pour que l'on puisse comparer leur moyenne.

Pour les autres classes, la valeur moyenne de ce rapport est à peu près la même puisque ces valeurs ne varient qu'entre 40 et 55 %, si l'on ne tient pas compte de la valeur extrême de ce rapport chez les sujets ayant fait 4 poussées.

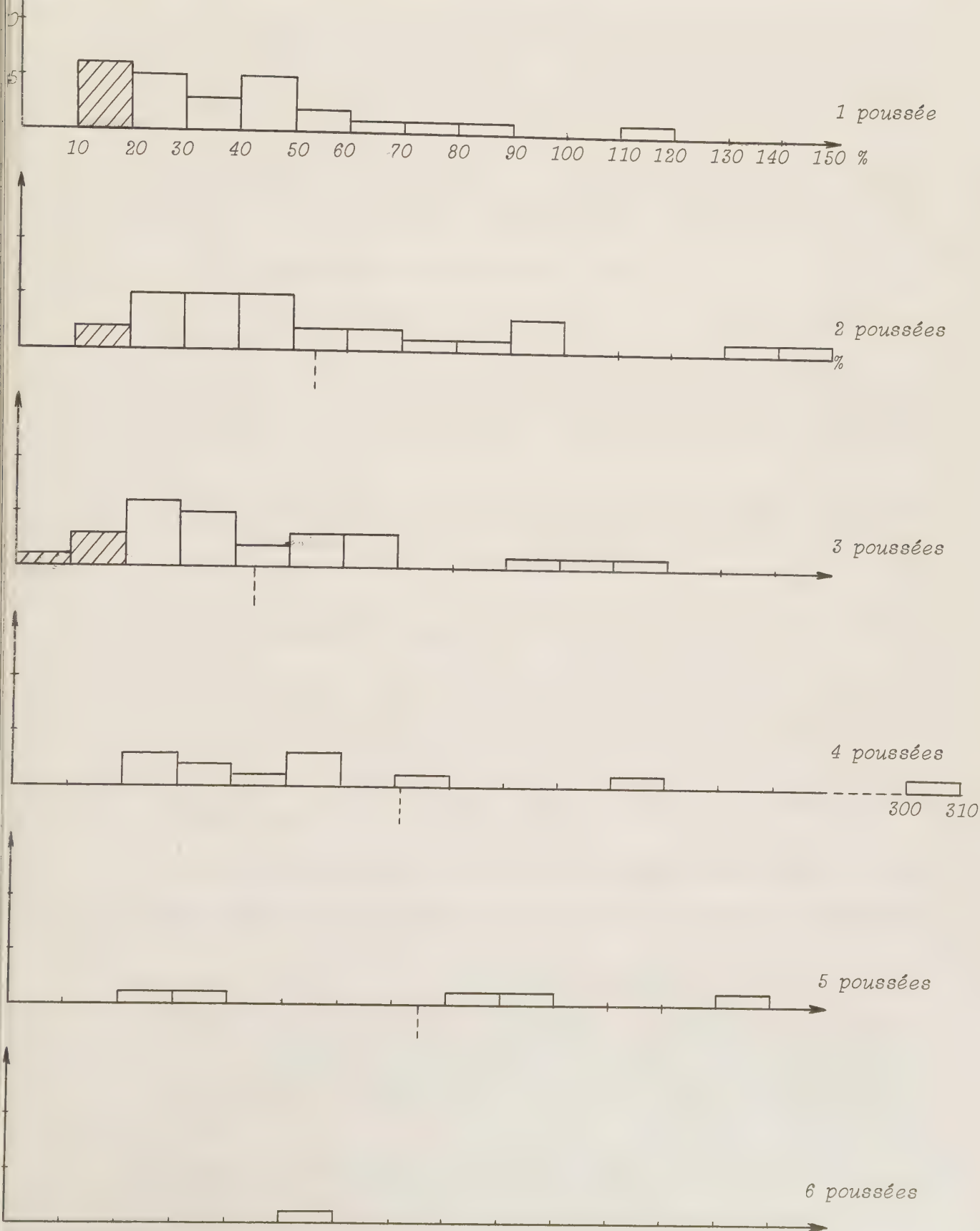
- . Par contre, la probabilité d'avoir un rapport IgG/Alb dans les limites des valeurs normales est très sensible au nombre de poussées.

En effet, on a 24 % de sujets n'ayant fait qu'une poussée qui ont un rapport normal, tandis que nous n'en avons plus que 7 % chez les sujets ayant fait 2 poussées, 15 % chez les sujets ayant fait 3 poussées, et aucun chez les sujets ayant fait plus de 3 poussées.

- . Donc, bien que la moyenne de ce rapport ne semble pas influencée par le nombre de poussées, la probabilité de trouver un rapport normal diminue au fur et à mesure que le nombre de poussées est important.

Fig. 21 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$ SELON LE NOMBRE DES POUSSEES

Nbre de
malades
en %



7. Par rapport au nombre de syndromes (Fig. 22)

- Ce paramètre ne semble pas influencer d'une manière quelconque le rapport IgG/Alb, puisque, quel que soit le nombre de syndromes considéré, la moyenne du rapport dans chaque classe ne varie qu'entre 40 et 60 %, ce qui, compte-tenu de la répartition en 8 classes et de la dispersion dans chaque classe, n'est pas significativement différent.
- De même, la probabilité d'avoir un rapport dans les limites du normal en fonction de ce paramètre, ne peut être correctement appréciée, puisque le fait d'avoir de nombreux appareils atteints n'entraîne pas une probabilité évoluant parallèlement.

8. Par rapport au traitement institué (Fig. 23)

Nous avons vu que plus les malades avaient été traités, plus leur concentration d'IgG était élevée.

- Nous retrouvons ce même phénomène en étudiant le rapport IgG/Alb en fonction de ce paramètre. Nous ne tenons compte que des classes où il y a assez de malades pour que les comparaisons puissent avoir un sens.

Ainsi, la moyenne de ce rapport chez les sujets n'ayant pas été traités est de 47 %, la moyenne chez les sujets n'ayant reçu que des corticoïdes est de 52 %, tandis qu'elle est de 61 % chez les sujets ayant reçu des corticoïdes et de l'Imuran.

Donc, ici encore, les sujets qui ont été le plus traités, sont ceux dont la moyenne du rapport est la plus élevée.

- De même, il y a 17 % des malades non traités qui ont un rapport dans les limites du normal, alors qu'il n'y en a plus que 8 % chez les malades n'ayant eu que des corticoïdes, et qu'il n'y en a plus que 7 % chez les malades ayant eu des corticoïdes et de l'Imuran.

Donc, plus les malades ont été traités, moins on a de chance de trouver chez eux un rapport IgG/Alb normal.

9. Par rapport à la cytologie du liquide céphalo-rachidien (Fig. 24)

On n'a pas pu trouver de corrélations satisfaisantes entre ce paramètre et le rapport IgG/Alb.

En effet, lorsqu'il y a moins d'un élément/mm³ de liquide céphalo-rachidien, la moyenne du rapport est de 50 %; lorsqu'il y a de 1 à 3 éléments/mm³, la moyenne de ce rapport est de 51 %, et lorsqu'il y a plus de 3 éléments, la moyenne de ce rapport est de 54 %. Il n'y a donc pas augmentation de ce rapport parallèlement à l'augmentation du nombre de cellules présentes au mm³ dans le liquide céphalo-rachidien.

De même, la probabilité de trouver un rapport dans les limites du normal ne semble absolument pas liée au nombre d'éléments par mm³.

Fig. 22 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$
EN FONCTION DE NOMBRE DE SYNDROMES

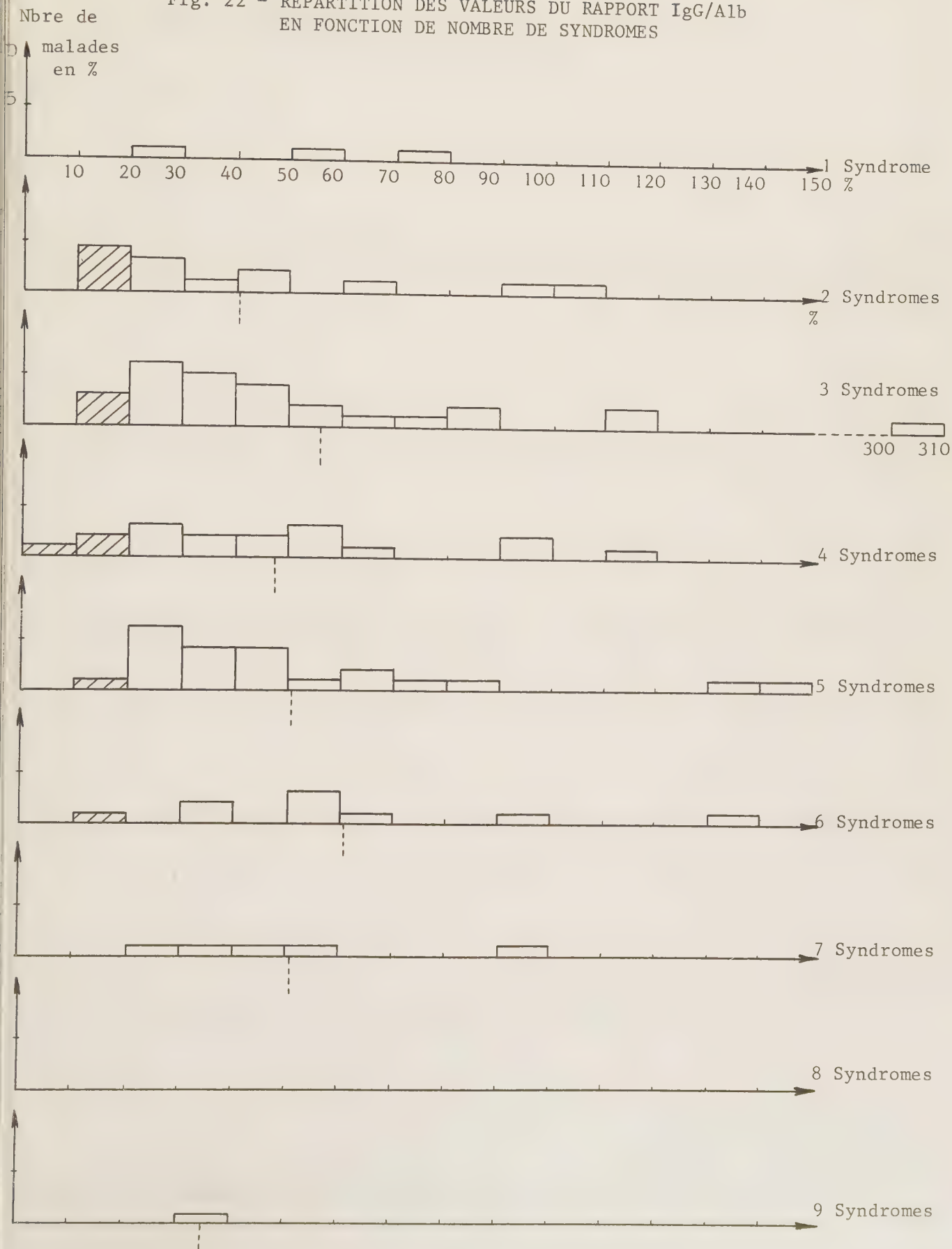
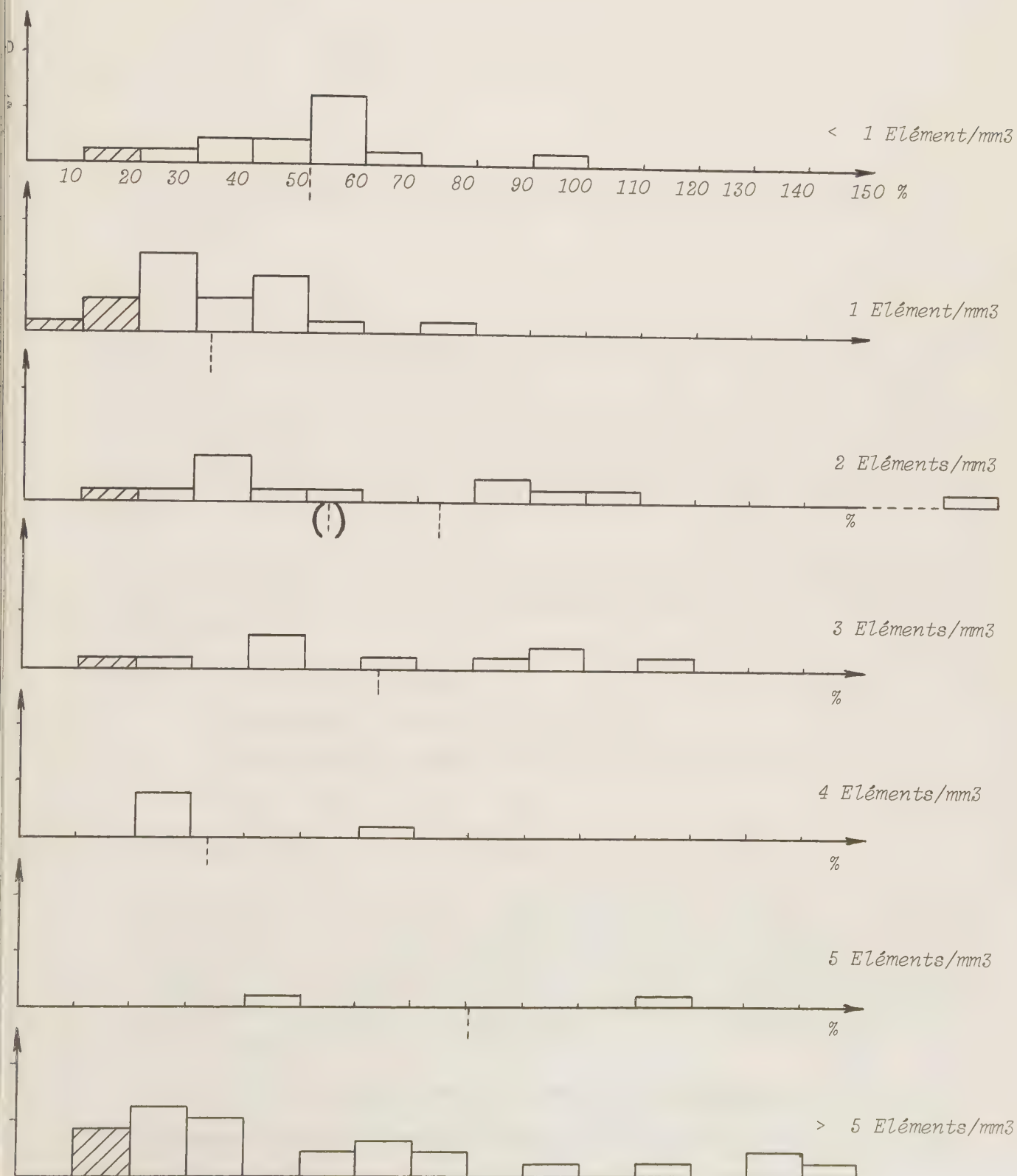


Fig. 24 - REPARTITION DES VALEURS DU RAPPORT $\frac{IgG}{Alb}$
EN FONCTION DE LA CYTOLOGIE DU L.C.R.



DISCUSSION DE CES RESULTATS

A - SIGNIFICATION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'AUGMENTATION DU RAPPORT IgG/Alb.

Nous avons vu que chez 88 % de nos malades, ce rapport était augmenté.

KABAT (83), dès 1950, avait montré que la valeur absolue de la concentration des IgG était élevée presque toutes les fois que les protéines totales étaient augmentées, sans qu'il soit possible de donner à ce chiffre une valeur diagnostique importante. Par contre, il montra que si les résultats étaient exprimés en pourcentage des protéines totales, il apparaissait un rapport qui permettait de différencier la sclérose en plaques de la plupart des autres maladies. Le premier rapport utilisé a donc été le rapport IgG/protéines totales, en particulier par SCKNECK (138).

En effet, ce rapport, ou mieux encore le rapport IgG/Alb., plus précis, renseigne sur l'état de la barrière sang-système nerveux -liquide céphalo-rachidien, ou sur l'existence d'un phénomène immunitaire de production intracérébrale.

(Nous rappelons les taux normaux:

Albuminorachie moyenne: 20 mg/100 ml

Immunoglobulines G moyennes: 3,5 mg/100 ml

Rapport $\frac{\text{IgG}}{\text{Alb}}$ moyen : $\frac{3,5}{20} = 17,5 \%$).

1 - Signification d'une diminution du rapport IgG/Alb

Elle ne peut être liée qu'à une augmentation de l'albumine (la concentration faible d'IgG ne pouvant qu'être augmentée en pratique, en dehors du cas théorique d'hypoglobulinémie). Il existe à l'état normal un équilibre dynamique entre l'albumine sérique et l'albumine du liquide céphalo-rachidien. Il a été démontré que l'albumine du liquide céphalo-rachidien était uniquement d'origine sérique à l'état normal et, semble-t-il, pathologique.

L'origine des IgG chez le sujet normal est exclusivement sérique.

L'augmentation de l'albumine (de poids moléculaire 40.000) est le plus

souvent liée à une lésion de la barrière sang - système nerveux - liquide céphalo-rachidien avec augmentation de l'albumine dans l'espace extracellulaire entourant les cellules nerveuses puis, de là, diffusion dans le liquide céphalo-rachidien. L'albumine nous sert donc de témoin d'une atteinte de la barrière hémoméningée, ce que ne peut faire, ou très imparfaitement, la protéinorachie.

2. Signification d'un rapport IgG/ Alb normal avec augmentation de l'albumine et des IgG.

Lorsque la lésion de la barrière hémoméningée est plus importante, la transudation portera, non seulement sur de petites molécules (albumine, poids moléculaire 40.000), mais aussi sur les plus grosses, telles que les IgG (poids moléculaire 156.000). On pourra aussi observer un rapport normal en cas d'augmentation de l'albumine par transudation associée à une sécrétion locale d'IgG.

3. Signification d'une augmentation du rapport IgG/Alb

Elle est liée à une sécrétion locale d'IgG qui a été démontrée à plusieurs reprises grâce à de l'albumine et des IgG marquées (la concentration d'albumine ne pouvant qu'augmenter en pratique, en dehors du cas théorique d'hypoalbuminémie).

4. Dans notre étude, nous sommes bien dans ce dernier cas. En effet:

84 % de nos malades ont une albuminorachie dans les limites des valeurs normales de 20 mg/100 ml, avec une valeur moyenne de 23,10 mg/100 ml;

80 % de nos malades ont une concentration d'IgG augmentée (c'est-à-dire supérieure à 4 mg/100 ml, valeur supérieure de la normale) avec une moyenne de 11,41 mg/100 ml (écart type = 6,7 mg/100 ml)

88 % de nos malades ont un rapport IgG/Alb supérieur à la valeur supérieure de la normale de 20 %, avec une moyenne de 50,8 % (écart type = 39,9 %).

On peut donc admettre, chez nos malades, une production locale d'IgG dans 88 % des cas.

TOURTELOTTE (162) détermine la quantité d'IgG du liquide céphalo-rachidien en mg synthétisée par jour dans le système nerveux à partir des concentrations d'albumine et d'IgG pour 100 ml. Il faut admettre que lorsqu'un excès d'albumine apparaît dans le liquide céphalo-rachidien, il signe une atteinte de la barrière hémoméningée et s'accompagne pour chaque mg d'albumine/100 ml d'un excès en quantité proportionnelle d'IgG d'origine sérique, soit 0,35 mg/100 ml.

Il faut admettre aussi que 500 ml de liquide sont formés et absorbés chaque jour, à la fois à l'état normal et dans des états pathologiques tels que la sclérose en plaques. Grâce à un calcul simple, on peut

déterminer la quantité d'IgG synthétisée par jour dans le système nerveux, en particulier dans la sclérose en plaques où cette synthèse peut atteindre 100 mg/jour. Chez les sujets atteints de sclérose en plaques, 30 à 60 % des IgG du liquide céphalo-rachidien proviennent d'une autre source que le sérum.

Donc le dosage de l'albuminorachie nous renseigne sur l'état de la barrière sang-système nerveux - liquide céphalo-rachidien, et la concentration d'IgG ne prend sa valeur que par rapport à cette albumine, puisque cette comparaison permet de faire la part entre les IgG transsudées à travers la barrière, et les IgG d'origine locale.

B - CORRELATIONS CLINICO-BIOLOGIQUES

1 - IgG et rapport IgG/Alb par rapport au sexe des malades

On retrouve les résultats admis dans la littérature. En effet, la concentration moyenne des IgG est un peu plus faible chez les hommes que chez les femmes (10,8 mg/100 ml contre 11,4 mg/100 ml) bien que de façon non significative. Au contraire, la moyenne de l'albuminorachie est un peu plus faible chez les femmes que chez les hommes (21,69 mg/100 ml contre 24,47 mg/100 ml). Si bien que le rapport moyen est beaucoup plus élevé chez les femmes, avec une valeur de 58,07 %, que chez les hommes, avec une valeur de 42,77 %.

On constate ce fait, mais on n'en voit pas actuellement d'explication physio pathologique.

2.-IgG et rapport IgG/Alb par rapport à l'âge du malade au moment du début de sa maladie.

Chez les sujets ayant commencé leur maladie entre 36 et 40 ans, la concentration moyenne en IgG est la plus élevée, alors que le rapport IgG/Alb n'est pas plus élevé que dans les autres tranches d'âge.

Entre 26 et 30 ans, la concentration moyenne n'est pas plus élevée, mais le rapport IgG/Alb est très élevé (68,60 %).

De cette double étude, il ressort que:

- la production locale d'IgG est maximum chez les sujets ayant commencé leur maladie entre 26 et 30 ans;
- chez les sujets ayant commencé leur maladie entre 36 et 40 ans, cette production persiste, mais il existe une lésion parallèle de la barrière hémoméningée, ce qui traduit sans doute une souffrance du système nerveux, plus diffuse.

3. IgG et rapport IgG/Alb et âge du malade au moment de l'examen

Le facteur âge au moment du dosage n'intervient pas de façon significative dans les valeurs de la concentration d'IgG et du rapport IgG/Alb.

4. IgG et rapport IgG/Alb et ancienneté de la maladie

L'étude du rapport IgG/Alb est très intéressante. En effet, plus la maladie évolue depuis longtemps, plus les rapports moyens diminuent (mais en restant tout de même très élevés) passant de 56 % pour des malades dont la maladie évolue depuis moins de 5 ans, à 50 % pour des malades dont la maladie évolue depuis plus de 10 ans, alors que les concentrations d'IgG ne varient pas de façon significative.

Il existe donc, au cours de l'évolution, une atteinte de la barrière hémoméningée peu importante, mais réelle.

Ce fait est à rapprocher de l'atteinte plus fréquente de la barrière dans les formes à début tardif.

5. IgG et rapport IgG/Alb et mode évolutif de la maladie

La production locale des IgG (donc le rapport IgG/Alb plus élevé) est influencée par le mode évolutif de la maladie.

Les formes aiguës avec poussées entièrement régressives (évolution sur le mode 1) présentent le rapport moyen et la concentration d'IgG moyenne les plus bas.

Par contre, les formes à évolution chronique et progressive présentent le rapport et la concentration les plus élevés, quel que soit le mode évolutif de début.

Il existe donc un parallélisme entre le mode évolutif de la maladie et la persistance d'un phénomène immunologique; autrement dit, il semblerait que plus la maladie évolue sur un mode chronique, plus la production locale d'IgG est importante.

On remarquera que le mode évolutif ne semble pas modifier la barrière hémoméningée, puisque le rapport varie parallèlement à la concentration des IgG.

6. IgG et rapport IgG/Alb et nombre de poussées

Le nombre de poussées n'influence ni le taux moyen d'IgG, ni le rapport moyen IgG/Alb, donc pratiquement ni la production d'IgG, ni la barrière hémoméningée.

7. IgG et rapport IgG/Alb et nombre de syndromes

Devant un grand nombre d'atteintes des structures anatomo-fonctionnelles on peut s'attendre à rencontrer une hyperimmunoglobulinorachie et un rapport IgG/Alb d'autant plus élevé, avec une fréquence plus élevée.

Or, il n'en est rien; les concentrations moyennes d'IgG et les rapports moyens ne sont pas différents selon le nombre de syndromes, ni même la probabilité d'avoir un rapport IgG/Alb normal ou augmenté.

8. IgG et rapport IgG/Alb et traitement institué

On rappelle que la ponction lombaire étudiée a été faite, soit au début de la maladie, soit en cours d'évolution de la maladie nécessitant une nouvelle hospitalisation. Nous avons noté les traitements effectués avant cette ponction, quelle que soit la durée de ce traitement.

On a ainsi 3 groupes de malades:

a) Sujets n'ayant pas été traités

Concentration d'IgG moyenne à 10,5 mg/100 ml

rapport IgG/Alb moyen = 47,60 %.

b) Sujets ayant été traités uniquement par des corticoïdes, mais dont les résultats cliniques ont été décevants et qui sont réhospitalisés:

Concentration d'IgG moyenne: 52,6 %

rapport IgG/Alb moyen = 52,6 %.

c) Sujets ayant été traités par des corticoïdes et de l'Imuran, mais dont les résultats cliniques ont été décevants et qui sont réhospitalisés:

Concentration d'IgG moyenne = 14,57 mg/100 ml

rapport IgG/Alb moyen = 61,15 %.

On constate donc que les traitements antérieurs ont été sans effet sur les paramètres biologiques au moment de la réhospitalisation. L'augmentation relative de la concentration des IgG et du rapport IgG/Alb après ces traitements n'étant probablement liée qu'à une évolutivité plus grande de la maladie, nécessitant des traitements itératifs.

Etant donné que, pour un même malade, nous n'avons pas de ponction lombaire avant et après traitement, nous ne pouvons juger de l'effet du traitement sur les paramètres biologiques.

9. IgG et rapport IgG/Alb en fonction de la cytologie du liquide céphalo-rachidien

L'augmentation de la concentration des IgG et du rapport IgG/Alb s'accompagne la plupart du temps d'une pléiocytose (moyenne 7 el/mm³). Mais il n'existe pas de parallélisme absolu entre le nombre de cellules/mm³ et la concentration des IgG.

On pensait que les IgG d'origine locale étaient secrétées par les seuls lymphocytes présents dans le liquide céphalo-rachidien.

En réalité, si l'on considère la capacité de sécrétion maxima des lymphocytes stimulés au maximum, on constate que les lymphocytes contenus dans le liquide céphalo-rachidien ne sont capables de sécréter que 0,1 % des IgG contenues dans le liquide céphalo-rachidien.

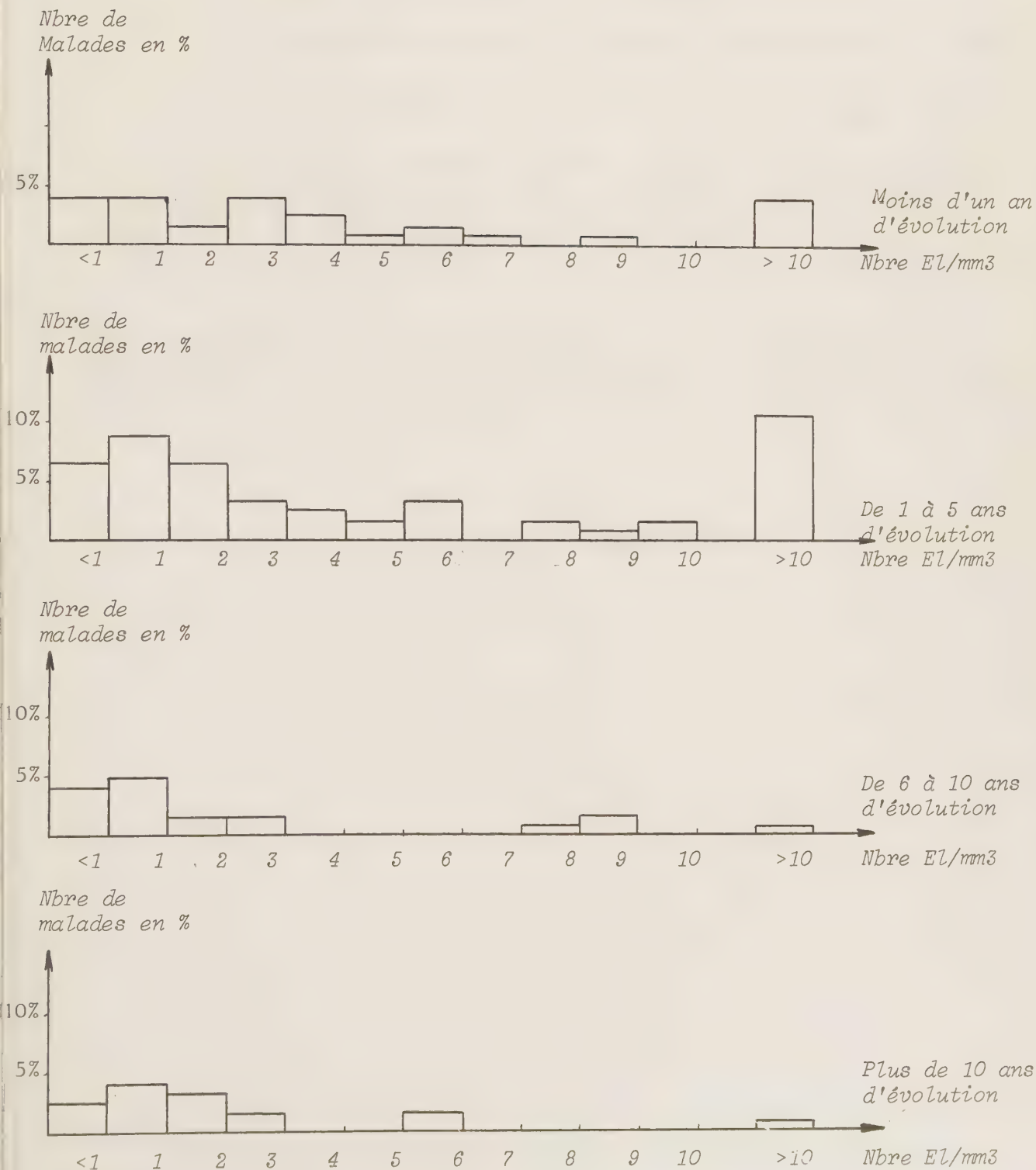
Il faut donc penser que les IgG présentes dans le liquide céphalo-rachidien sont secrétées essentiellement par des lymphocytes tissulaires (en particulier au niveau des plaques). De là, elles diffusent dans le système extra-cellulaire entourant les cellules nerveuses et communiquant avec le liquide céphalo-rachidien.

Dans ces conditions, la lymphocytose rachidienne n'est que le reflet imparfait de l'importance de l'infiltration lymphocytaire au niveau des plaques, et on comprend qu'il n'y ait pas de parallélisme absolu entre la concentration des IgG du liquide céphalo-rachidien et la cytologie.

Par contre, lorsque la durée d'évolution de la maladie augmente:

- a) la concentration moyenne d'IgG ne varie pas de façon significative;
- b) Le rapport IgG/Alb diminue de façon modérée, mais réelle;
- c) la pléiocytose diminue (Fig. 25). En effet, 66 % des malades dont la maladie évolue depuis moins d'un an ont une pléiocytose inférieure à 5 el/mm³, et 16 % de ces malades ont une pléiocytose supérieure à 10 el/mm³. De même, 62 % des malades dont la maladie évolue depuis 1 à 5 ans ont une pléiocytose inférieure à 5 el/mm³ et 22 % de ces malades ont une pléiocytose supérieure à 10 el/mm³. La répartition est donc à peu près identique jusqu'à 5 ans d'évolution. Mais 79 % des sujets dont la maladie évolue depuis 6 à 10 ans ont une pléiocytose inférieure à 5 el/mm³, et moins de 1 % de ces malades ont une pléiocytose supérieure à 10 el/mm³, tandis que 82 % des sujets dont la maladie évolue depuis plus de 10 ans ont une pléiocytose inférieure à 5 el/mm³, et moins de 1 % de ces malades ont une pléiocytose supérieure à 10 el/mm³.

Fig. 25 - REPARTITION DU NOMBRE DES ELEMENTS PAR mm³ DU L.C.R.
EN FONCTION DU TEMPS D'EVOLUTION DE LA MALADIE (AN-
CIENNETE DE LA MALADIE)



Notre interprétation est la suivante:

- a) Il existe une transsudation à travers la barrière hémoméningée, donc l'albuminorachie augmente;
- b) L'albumine augmentant, il existe un passage parallèle d'îgG;
- c) La concentration moyenne d'îgG ne variant pas, il existe donc une diminution de la production locale d'îgg.

On remarquera que le phénomène de transsudation entraîne parallèlement au passage d'albumine, non seulement un passage des îgG, mais aussi de nombreuses autres protéines, et notamment des îgA et des îgM. On comprend, dans ces conditions, que les auteurs (CASTAIGNE, 26) aient noté une hyperimmunoglobulinorachie en fonction de l'ancienneté de la maladie.

Les données apportées par notre étude sont donc en faveur d'une première phase cellulaire de la maladie, avec production locale d'îgG, alors que l'évolution est marquée surtout par une atteinte de la barrière hémoméningée.

C O N C L U S I O N S

L'application de la technique d'électroimmunodiffusion a permis le dosage de l'albumine et des IgG contenues dans le liquide céphalo-rachidien de 371 malades porteurs d'affections neurologiques.

Cette première partie est consacrée à l'étude rétrospective du liquide céphalo-rachidien de 132 malades atteints de sclérose en plaques, constituant un groupe homogène.

L'étude statistique de ces deux paramètres biologiques, l'établissement d'un rapport IgG/Albumine en pourcentage, les corrélations clinico-biologiques nous conduisent aux conclusions suivantes:

- 1° - Il existe une production locale d'IgG dans le liquide céphalo-rachidien chez 88 % des malades atteints de sclérose en plaques. Cette notion de production locale d'IgG n'a pu être introduite que grâce au dosage de l'albuminorachie; la concentration de l'albumine nous permettant d'apprécier la valeur fonctionnelle de la barrière sang - système nerveux - liquide céphalo-rachidien.
- 2° - Cette production locale est maximum lorsque le début de la maladie se situe entre 26 et 30 ans, alors qu'elle est moins importante lorsque la maladie débute après 30 ans.
- 3° - L'évolution chronique, sans restitutio ad integrum, entre les poussées, s'accompagne plus volontiers d'une production locale d'IgG.
- 4° - Il se produit une atteinte de la barrière hémoméningée au cours de l'évolution prolongée de la maladie, qui s'accompagne en outre d'une diminution de la pléiocytose rachidienne.
- 5° - Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de poussées de la maladie ni la diffusion de l'atteinte neurologique.

Président de la Thèse :

Professeur M. DEVIC

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 5 Octobre 1972

Le Premier Vice-Président
de l'Université, Président du
Comité de Coordination Médicale,

R. TOURAINE

Vu, le Directeur de l'U.E.R. Alexis-Carrel

Professeur C. GIROD

B I B L I O G R A P H I E

Elle est commune avec la 2ème partie, et se trouve à la fin de la thèse de Ch. DUFOUR (Faculté de Médecine, LYON, 1972) qui constitue cette deuxième partie.

